Développement de nouveaux systèmes réducteurs utilisant des hypophosphites ou des hydrures de calcium : application à la réduction de cétones ainsi qu'aux réactions d'amination et d'alkylation réductrice

Carole Guyon

N° d'ordre : 181- 2014 Année 2014

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par :

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE

Pour l'obtention du

DIPLOME DE DOCTORAT

Spécialité : chimie

(arrêté du 7 août 2006)

Développement de nouveaux systèmes réducteurs utilisant des hypophosphites ou des hydrures de calcium
Application à la réduction de cétones ainsi qu'aux réactions d'amination et d'alkylation réductrice

soutenue publiquement le 3 Octobre 2014

par

Carole GUYON

Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (ICBMS)
Laboratoire de Catalyse, Synthèse et Environnement (CASYEN)

Directeur de thèse : Pr. Marc LEMAIRE

JURY :

Pr. Olivier PIVA	Université Lyon 1	Président
Pr. Annie-Claude GAUMONT	Université de Caen	Rapporteur
Pr. Olivier RIANT	Université Catholique de Louvain	Rapporteur
Dr. Patricia DE RANGO	CNRS – Institut Néel CRETA	Examinateur
Dr. Estelle METAY	Université Lyon 1	Examinateur
Pr. Marc LEMAIRE	Université Lyon 1	Examinateur

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université	**M. François-Noël GILLY**
Vice-président du Conseil d'Administration	M. le Professeur Hamda BEN HADID
Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. le Professeur Philippe LALLE
Vice-président du Conseil Scientifique	M. le Professeur Germain GILLET
Directeur Général des Services	M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard	Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE
Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux	Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON
Faculté d'Odontologie	Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON
Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directeur : Mme. la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. F. DE MARCHI
Département Biologie	Directeur : M. le Professeur F. FLEURY
Département Chimie Biochimie	Directeur : Mme Caroline FELIX
Département GEP	Directeur : M. Hassan HAMMOURI
Département Informatique	Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE
Département Mathématiques	Directeur : M. Georges TOMANOV
Département Mécanique	Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID
Département Physique	Directeur : M. Jean-Claude PLENET
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. Y.VANPOULLE
Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon	Directeur : M. B. GUIDERDONI
Polytech Lyon	Directeur : M. P. FOURNIER
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique	Directeur : M. G. PIGNAULT
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. C. VITON
Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education	Directeur : M. A. MOUGNIOTTE
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. N. LEBOISNE

Remerciements

Ce travail a été effectué au sein du laboratoire de Catalyse, Synthèse et Environnement de l'équipe Marc Lemaire au sein de l'Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires ICBMS – UMR5246 - Université Claude Bernard Lyon 1 en collaboration avec l'Institut Néel – CRETA.

Je remercie le Professeur Marc Lemaire pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire, pour m'avoir fait confiance pour ce projet et qui m'a permis d'effectuer ma thèse dans les meilleures conditions. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre enthousiasme et vos conseils tout au long de ma thèse.

Je remercie la région Rhônes-Alpes pour le financement de cette thèse à hauteur de 32 116 euros.

Mes remerciements s'adressent également au Professeur Annie-Claude Gaumont (Université de Caen), au Professeur Olivier Riant (Université Catholique de Louvain) et au Professeur Olivier Piva (Université Claude Bernard Lyon) pour avoir accepté d'examiner mes travaux de thèse.

Je remercie Docteur Patricia De Rango pour m'avoir initié aux broyages des hydrures et à leurs caractérisations ainsi que pour sa disponibilité. Je remercie également le Docteur Laetitia Laversenne et le Docteur Salvatore Miraglia ainsi que toute l'équipe de l'Institut Néel – CRETA de Grenoble pour leurs accueils chaleureux, leurs conseils et leurs aides.

Je remercie particulierement Docteur Estelle Métay qui m'a encadré, soutenu, encouragé tout au long de ces trois années et poussé aussi quand il le fallait. Merci pour ton énergie, ta bonne humeur, ton enthousiasme et tes conseils.

Je tiens à remercier Pr. Florence Popowycz, Mme Marie-Christine Duclos, Dr. Nicolas Duguet, Dr. Eric Da Silva, Mr. Romain Lafon avec qui j'ai eu le plaisir de travailler sur différents projets et avec qui j'ai beaucoup appris. Je vous remercie pour votre aide, votre bonne humeur et votre soutien technique et scientifique.

Merci à Marc, dit Junior, avec qui j'ai partagé laboratoire et bureau pendant 2 ans et avec qui j'ai pris plaisir à travailler et à échanger. Merci à Roxan pour m'avoir supporté pendant 3 ans

dans le bureau. Merci pour ton soutien surtout pendant la rédaction, ton aide informatique et scientifique et ta patience. Merci à Charlotte pour ton aide et ta bonne humeur.

Je tiens également à remercier les anciens Leyla et Marco (merci pour vos conseils), Adrien (merci pour les discussions scientifiques passionnées de fin de journée). J'ai une pensée pour les anciens passés au laboratoire et qui poursuivent leur thèse : Floriane, Nicolas, Sarah, Tharwat, Elsa, Maxime; ainsi que pour les nouveaux thésards : Antoine, Alison, Billal, Boris (merci pour ta gentillesse et ton enthousiasme) et bon courage pour la suite.

Je remercie les personnes avec qui j'ai collaboré aux services d'analyses de l'ICBMS durant ma thèse, M. Bernard Fenet, M. Christophe Gilbert et Mme Anne Baudouin pour les RMN ainsi que Docteur Florian Albrieux, Mme Natali Henriques, M. Christian Duchamp pour les analyses de spectrométrie de masse. Je tiens aussi à remercier le Professeur Bruno Andrioletti et son groupe du 2ème étage. J'ai également une pensée pour le personnel, Claude, Nicolas, Damien ainsi que les collègues et doctorants de l'ICBMS que j'ai côtoyés durant ma présence au sein de l'institut.

Je tiens également à remercier toutes les personnes qui m'ont aidé tout au long de mon parcours et sans qui cela aurait été bien différent. Merci à mes professeurs, tuteurs de stage, collègues et amis.

Pour finir, je tiens à remercier ma famille, mes proches et surtout mes parents, sans qui je ne serai pas arrivée jusque-là. Je vous remercie pour votre soutien, votre compréhension et votre patience.

Liste des abbréviations

[S]	concentration en substrat dans le solvant considéré
%mol	pourcentage molaire
%m	pourcentage massique
2-MeTHF	2-méthyltétrahydrofurane
acac	acétylacétonate
Ac	acétyl
Aliquat 336	chlorure de trioctylméthylammonium
Alpine-Borane®	B-isopinocamphéyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane
Ar	Aryl
BINAL-H	2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyllithium Aluminium
BINAP	2,2′-bis(diphénylphosphino)-1,1′-binaphthyl
biPyr	2,2'-bipyridine
Bu	butyl
c	concentration
Cat.	catalyseur
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
CI	ionisation chimique
CMR	Cancérigène, Mutagène, Reprotoxique
Conv.	Conversion
Cp*	*1,2,3,4,5-pentamethylcyclopentadienyl*
CPG	chromatographie en phase gaz
CPME	éther cyclopentylméthylique
CTAB	bromure de cétyltriméthylammonium
CTP	catalyse par transfert de phase
d(0,5)	taille moyenne de particules
DAIPEN	1,1-bis(4-méthoxyphényl)-3-méthyl-1,2-butanediamine
DCM	dichlorométhane
DIP-Chloride™	B-chlorodiisopinocamphéylborane
DME	éthylène glycol diméthyléther
DMF	diméthylformamide
DMPE	1,2-bis(diméthylphosphino)éthane
DMEDA	*N,N'*-diméthyléthylènediamine
DPEN	1,2-diphényl-1,2-éthylènediamine
ee	excès énantiomérique
EI	impact électronique
Eq.	équation
équiv.	équivalent molaire
ESI	ionisation par électrospray
Et	éthyl
FID	détecteur à ionisation de flamme
h	heure
HAP	hydroxyapatite
HPLC	chromatographie liquide haute pression
HT	hydrotalcite
***i*-Pr**	isopropyl
IR	infrarouge
L	ligand
M	molaire
MCM-41	Mobil Composition of Matter No. 41
Me	méthyl
Mes	mésityl
MEG	mono-éther de glycérol
Min	minute
mont	montmorillonite

MTBE	méthyl *tert*-butyl éther
NMP	*N*-méthyl-2-pyrrolidone
Np	naphtyl
PEG	polyéthylène glycol
Ph	phényl
Phen	phénanthroline
PMDS	1,1,1,3,3-pentaméthyldisiloxane
PMHS	polyméthylhydrosiloxane
py	pyridyl
PYBOX	2,6-bis(oxazolinyl)pyridine
Rdt	rendement
RMN	résonnance magnétique nucléaire
Ru_{nano}	nanoparticules de ruthénium
T	température
t.a.	température ambiante
TarB-NO_2	acide 2-(3-nitrophényl)-1,3,2-dioxaborolane-4*R*,5*R*-dicarboxylic
TBAB	bromure de tétrabutylammonium
TBAHS	hydrogénosulfate de tétrabutylammonium
TBAC	chlorure de tétrabutylammonium
TBSO	*tert*-butyldiméthylsilyl éther
TDA	tris(dioxa-3,6-heptyl)amine
Tf	triflate
THF	tétrahydrofurane
TM	tamis moléculaire
TMDS	1,1,3,3-tétraméthyldisiloxane
TMEDA	*N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine
TOF	Turn over frequency
TolBINAP	2,2′-Bis(di-*p*-tolylphosphino)-1,1′-binaphthyl
Tps	temps
tpm	tour par minutes
TPPTS	tris(*m*-sulfophényl)phosphine de trisodium
TRIP	3,3'-bis(2,4,6-triisopropylphényl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl hydrogenphosphate
Ts-DPEN	*N*-tosyl-1,2-diphényl-1,2-éthylènediamine
SDS	dodécylsulfate de sodium
XylBINAP	1,1'-binaphthalene-2,2'-diylbis[bis(3,5-diméthylphényl)phosphine]

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

1. Chimie verte, le contexte sociétal et économique

Les connaissances de la chimie durant les deux derniers siècles ont contribué à toutes les grandes avancées.[1,2] Les progrès de la médecine grâce à la découverte de médicaments sont bien connus. Le rôle de la chimie dans l'hygiène, le bâtiment, l'électronique, les cosmétiques, les parfums, l'énergie, le transport, l'agriculture et l'agroalimentaire est souvent moins évident et reconnu du grand public. L'industrialisation a permis le développement d'une consommation de masse avec une croissance des volumes produits toujours plus importants. Les ressources à l'origine importantes se sont vues diminuées.

L'augmentation de la population a conduit à une demande plus importante diminuant ainsi les ressources et accroissant la pollution. La chimie organique est à l'heure actuelle dépendante de l'approvisionnement de pétrole et de métaux. La raréfaction de ces ressources conduit à une augmentation du prix des matières premières. Il est donc nécessaire d'un point de vue environnemental et économique de développer des procédés plus efficaces et de réduire la production de déchets.

En 1972, le Club de Rome dénonce l'influence négative de la croissance économique sur l'environnement à travers le « Halte à la croissance ? ».[3] Quelques années plus tard, Brundland définit le Développement Durable.[4] D'autres acteurs ont contribué au développement de la chimie durable notemment à travers la définition des concepts de facteur E et d'économie d'atomes.[5] C'est surtout la formalisation de la chimie verte comme « se focalisant sur la conception, la production et l'utilisation de produits chimiques et de procédés chimiques qui présentent peu ou pas de risques de pollution et de risques environnementaux et qui soient économiquement et écologiquement réalisables »[6] et la publication des 12 principes de la chimie verte qui marqua la communauté scientifique.[7]

---

[1] R. A. Sheldon, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437-1451.
[2] S. Antoniotti, *Chimie Verte Chimie Durable*, Ellipses, **2013**.
[3] D. H. Meadows, D. L. Meadows, J. Randers, W. Behrens, *Halte à la croissance*, trad. par J. Delaunay, Fayard, Paris, **1972**.
[4] G. H. Brundtland, « Our common future », *Rapport de la Commission mondiale sur l'environnement et le développement*, Les Editions du Fleuve, Montréal, **1988**.
[5] a) B. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471-1477; b) R. A. Sheldon, *Chem. Ind.* **1992**, *23*, 903-906.
[6] *Green Chemistry: Designing Chemistry for the Environment* (Eds.: T. Anastas, T. C. Williamson), ACS Symposium Series 626, American Chemical Society, Washington, DC, **1996**.
[7] T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**.

Parmi ces principes, peuvent être cités la limitation de la formation de déchets à la source, la minimisation de la dépense énergétique, l'utilisation de réactifs les moins dangereux possible, l'utilisation de matières renouvelables, l'utilisation de catalyseurs et la limitation des risques d'accidents.

Ce sont ces principes qu'il a été choisi d'appliquer à la substitution des hydrures d'aluminium et de bore. Un autre aspect intéressant de la recherche de nouveaux systèmes réducteurs est la découverte potentielle de nouvelles transformations et l'amélioration de sélectivités existantes.

2. Pourquoi s'intéresser à la réduction ? - Le problème des hydrures d'aluminium et de bore

Les hydrures d'aluminium et de bore sont parmi les réactifs les plus connus en chimie organique et peut-être les réactifs les plus polyvalents pour la réduction sélective de fonctions organiques.[8]

Le tétrahydruroaluminate de lithium est un réducteur puissant pour la réduction sélective d'ester en présence de double liaison comme par exemple pour la réduction de l'oléate d'éthyle en alcool oléique.[9]

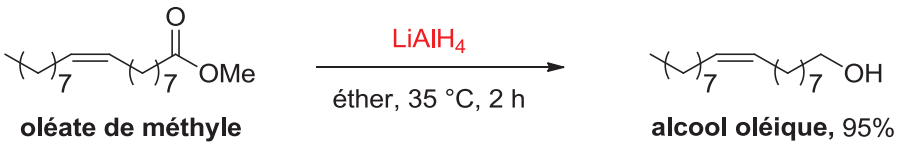


Schéma 1. Réduction d'oléate de méthyle en alcool oléique

La chimiosélectivité du $NaBH_4$ pour les carbonyles est bien représentée par la réduction de α-bromo-(5-nitro-2-thiényl)acroléine (Schéma 2, Eq. 1).[10] L'aldéhyde est réduit en présence d'un nitroaromatique, d'un bromure, d'un alcène conjugué et d'un noyau thiophène. Ces hydrures ont montré leur efficacité à de nombreuses reprises à l'échelle industrielle.[11] Par exemple, le $NaBH_4$ a été rapporté pour la synthèse commerciale de la Vitamine A par

[8] J. Seyden-Penne, *Reduction by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, 2nd ed., Wiley-VCH, New York, **1997**.
[9] D. W. Johnson, A. Poulos, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2045-2048.
[10] G. Carrara, R. Ettorre, F. Fava, G. Rolland, E. Testa, A. Vecchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4391-4395.
[11] E. A. Sullivan in *Speciality Chemicals: Innovations in industrial synthesis and applications* (Ed. B. Pearson), Elsevier Science Publishers LTD, **1991**, pp. 361-369.

réduction de l'aldéhyde correspondant (Schéma 2, Eq. 2).[11,12] Les doubles liaisons ne sont pas réduites.

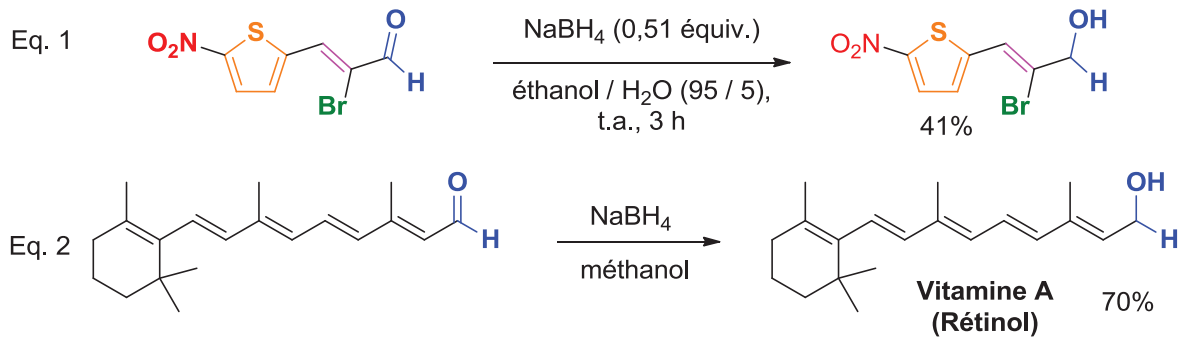


Schéma 2. Réductions chimiosélectives de carbonyles par le $NaBH_4$

Ces hydrures présentent cependant un certain nombre de problèmes de sécurité, d'environnement et de santé :

- Ils sont hautement réactifs à l'eau, générant de l'hydrogène de manière suffisamment exothermique pour l'enflammer. Ainsi, ils présentent un risque important de départ de feu et d'explosion.
- Ils sont utilisés en excès et leur hydrolyse est délicate nécessitant une addition lente d'eau à froid.
- Les boranes sont instables et doivent être conservés au froid en solution.
- Les solvants utilisés sont des éthers (THF, glymes) ou des alcools,[8] des solvants chlorés ainsi que le DMF dans le cas des hydrures de bore.[13] Ces solvants sont toxiques et/ou hydrosolubles et doivent être substitués.[14]
- Les sels issus de l'hydrolyse sont difficiles à séparer des produits de la réaction surtout dans le cas des sels d'aluminium. Une quantité importante de solvants est nécessaire pour laver ces sels générant des déchets importants.[15]
- Les sels produits sont suspectés avoir des effets néfastes sur la santé. Les sels de bore tels que l'acide borique sont considérés comme réprotoxiques de catégorie 2 par l'ECHA.[16] D'autre part, l'exposition à l'aluminium soulève de plus en plus d'inquiétude quant à ses

[12] O. D. Hawks, GB 778753, **1957**.
[13] F. I. McGonagle, D. S. MacMillan, J. Murray, H. F. Sneddon, C. Jamieson, A. J. B. Watson, *Green Chem.* **2013**, *15*, 1159-1165.
[14] R. K. Henderson, C. Jiménez-González, D. J. C. Constable, S. R. Alston, G. G. A. Inglis, G. Fisher, J. Sherwood, S. P. Binks, A. D. Curzons, *Green Chem.* **2011**, *13*, 854-862.
[15] D. J. C. Constable, P. J. Dunn, J. D. Hayler, G. R. Humphrey, J. L. Leazer, Jr., R. J. Linderman, K. Lorenz, J. Manley, B. A. Pearlman, A. Wells, A. Zaks, T. Y. Zhang, *Green Chem.* **2007**, *9*, 411-420.
[16] http://echa.europa.eu/fr/

effets sur la santé.[17] Par exemple, l'accumulation de l'aluminium est suspectée être en cause dans l'ostéodistrophie et l'encéphalopathie dialysée.[18]

3. Quels sont les autres réducteurs et leurs limitations ?

Connaissant le nombre de réducteurs à la disposition du chimiste organicien, il paraît surprenant qu'aucun ne permettent des réductions efficaces tout en respectant les principes de la chimie verte.

Les réductions par les métaux dissous sont difficiles à manipuler, génèrent une quantité stœchiométrique de sels et sont peu sélectives sur les substrats polyfonctionnels.[19] L'hydrogène moléculaire est peu onéreux et ne produit pas de sous-produits mais pour l'activation de l'hydrogène, l'utilisation de catalyseurs métalliques est nécessaire. Ces derniers sont coûteux et toxiques. Les limitations de l'hydrogénation sont le manque de sélectivité, l'inflammabilité de l'hydrogène et la nécessité d'un équipement dédié (surtout pour les réactions à très haute pression). Les réductions utilisant l'isopropanol comme donneur d'hydrogène et solvant sont en équilibre.[20] Afin de déplacer l'équilibre une grande dilution est souvent préférée. Le formate de triéthylammonium libère de la triéthylamine non recyclable. Les hydrosilanes peuvent dismuter en SiH_4, un gaz toxique et pyrophorique.[21]

Ainsi, le développement de systèmes réducteurs faciles à mettre en œuvre et produisant peu de déchets est désirable.

Afin de répondre à ces exigences, les hydrosiloxanes ont été étudiés. Contrairement aux hydrosilanes, ils ne peuvent pas se redistribuer et sont non-pyrophoriques, stables à l'air et non-toxiques. Au laboratoire, le polyméthylhydrosiloxane (PMHS) et le 1,1,3,3-tétraméthyldisiloxane (TMDS)[22] ont été activés par des métaux de transition pour la réduction de différentes fonctions organiques (Schéma 3).[23] Malheureusement, ces réducteurs restent trop onéreux.

---

[17] C. Exley, *Environ. Sci.: Processes Impacts* **2013**, *15*, 1807-1816.
[18] G. Crisponi, V. M. Nurchi, G. Faa, M. Remelli, *Monatsh. Chem.* **2011**, *142*, 331-340.
[19] M. Hudlický, *Reductions in Organic Chemistry*, John Wiley Sons Limited, Chichester, **1984**.
[20] J.-E. Bäckvall, *J. Organometal. Chem.* **2002**, *652*, 105-111.
[21] S. C. Berk, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3221-3221.
[22] S. Laval, L. Pehlivan, W. Dayoub, E. Métay, M. Lemaire, *1,1,3,3-Tetramethyldisiloxane*, e-EROS, DOI : 10.1002/047084289X.rn01391, 2012.
[23] [Cu], [Bi], [Al] a) Y.-J. Zhang, W. Dayoub, G.-R. Chen, M. Lemaire, *Green Chem.* **2011**, *13*, 2737-2742; b) Y.-J. Zhang, W. Dayoub, G.-R. Chen, M. Lemaire, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1960-1966; [Mo], [V] c) L. Pehlivan, E. Métay, S. Laval, W. Dayoub, D. Delbrayelle, G. Mignani, M. Lemaire, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**,

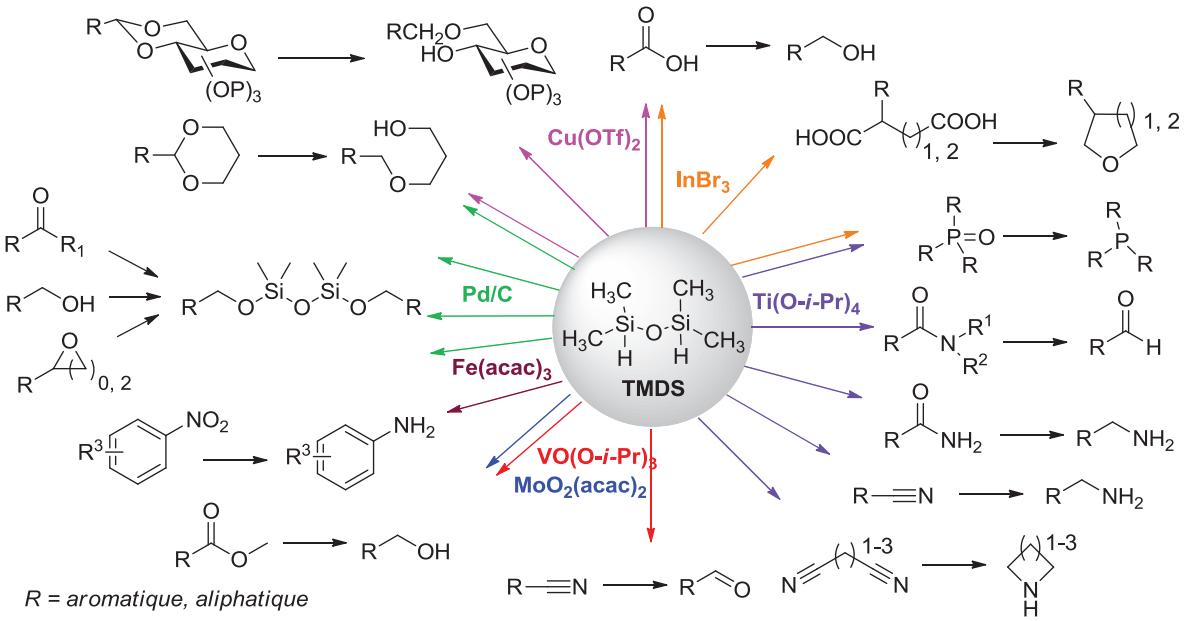


Schéma 3. Application du TMDS à la réduction de fonctions organiques au laboratoire

4. Les alternatives

La recherche d'alternatives à ces méthodes de réduction toujours avec les mêmes critères (stable à l'air, faciles à manipuler et peu toxiques) s'est tournée vers des composés peu onéreux possédant des réactivités différentes et peu explorées. Le choix s'est porté sur des donneurs d'hydrogène contenant des éléments abondants tels que l'hypophosphite de sodium et ses dérivés, l'hydrure de calcium et l'hydrure de magnésium.

4.1. L'hypophosphite de sodium et ses dérivés

L'hypophosphite de sodium est un solide, stable à l'air et à l'eau, enregistré à REACH sans limitations, utilisé à l'échelle de la tonne pour le nickelage chimique et principalement soluble

---

7400-7406; [Pd] d) Y. Shi, W. Dayoub, G.-R. Chen, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1281-1283; e) L. Pehlivan, E. Métay, O. Boyron, P. Demonchaux, G. Mignani, M. Lemaire, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4687-4692; [Fe] f) L. Pehlivan, E. Métay, S. Laval, W. Dayoub, P. Demonchaux, G. Mignani, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1939-1941; g) L. Pehlivan, E. Métay, S. Laval, W. Dayoub, P. Demonchaux, G. Mignani, M. Lemaire, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1971-1976; [In] h) L. Pehlivan, E. Métay, D. Delbrayelle, G. Mignani, M. Lemaire, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4689-4693; i) L. Pehlivan, E. Métay, D. Delbrayelle, G. Mignani, M. Lemaire, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3151-3155. [Ti] j) S. Laval, W. Dayoub, L. Pehlivan, E. Métay, A. Favre-Réguillon, D. Delbrayelle, G. Mignani, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4072-4075; k) S. Laval, W. Dayoub, A. Favre Réguillon, P. Demonchaux, G. Mignani, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2092-2094; l) M. Berthod, A. Favre-Réguillon, J. Mohamad, G. Mignani, G. Docherty, M. Lemaire, *Synlett* **2007**, 1545-1548; m) C. Petit, A. Favre Réguillon, B. Albela, L. Bonneviot, G. Mignani, M. Lemaire, *Organometallics* **2009**, *28*, 6379-6382; n) C. Petit, E. Poli, A. Favre-Réguillon, L. Khrouz, S. Denis-Quanquin, L. Bonneviot, G. Mignani, M. Lemaire, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1431-1438; o) S. Laval, W. Dayoub, L. Pehlivan, E. Métay, A. Favre-Reguillon, D. Delbrayelle, G. Mignani, M. Lemaire, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 975-983; p) S. Laval, W. Dayoub, L. Pehlivan, E. Métay, D. Delbrayelle, G. Mignani, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 23-26.

dans l'eau.[24] Les sous-produits après réaction sont des phosphates utilisables en agriculture comme engrais.

4.2. Les hydrures peu réactifs

L'hydrure de calcium est stable à l'air. Le calcium est le 5ème élément le plus abondant de la croute terrestre. Ses sous-produits d'hydrolyse sont solides, faciles à séparer et non toxiques.

5. Les objectifs de cette thèse

Le travail de cette thèse a porté sur l'étude de la réactivité de l'hypophosphite de sodium, des hydrures de calcium et de magnésium en réduction de fonctions organiques. Ces réducteurs ont été peu utilisés en réduction. Leur manque de réactivité et leur possible mode d'action sont encore mal compris. Ce travail a consisté à partir de la littérature existante à comprendre leur réactivité puis à les utiliser en réduction de fonctions organiques notamment de cétones, nitriles et esters tout en respectant au mieux les principes de la chimie verte.

Ce travail a été séparé en deux chapitres suivant la nature des réducteurs. Le premier chapitre concerne l'hypophosphite de sodium et ses dérivés qui sont solubles dans l'eau et présentent une réactivité proche des réducteurs par transfert d'atome d'hydrogène tels que les formiates. Les méthodes développées pour la réduction de cétones par l'hypophosphite de sodium y seront présentées. Le second chapitre se focalisera sur l'étude des hydrures de calcium et de magnésium. Ces hydrures sont, eux, sensibles à l'eau et doivent être utilisés en conditions anhydres. L'étude de l'effet du broyage mécanique sur la réactivité des hydrures vis-à-vis de l'acétophénone sera discutée suivie de l'utilisation de l'hydrure de calcium en amination et alkylation réductrice en présence de métaux nobles.

Le choix suivant a été fait pour la numérotation des molécules dans le manuscrit : seuls les produits synthétisés et les produits importants à la discussion ont été numérotés.

[24] a) K. Hari Krishnan, S. John, K. N. Srinivasan, J. Praveen, M. Ganesan, P. M. Kavimani, *Metall. Mater. Trans. A* **2006**, 1917-1926; b) N. Nwosu, A. Davidson, C. Hindle, M. Barker, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2012**, *51*, 5635-5644; c) *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, Vol. 8*; 4th ed., Wiley, New York, 1999, p. 741.

CHAPITRE 1

L'hypophosphite de sodium et ses dérivés en réduction

Chapitre 1. L'hypophosphite de sodium et ses dérivés en réduction

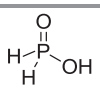
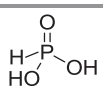
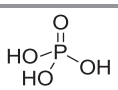
Dans ce chapitre la réactivité de l'hypophosphite de sodium et de ses dérivés a été étudiée afin de développer de nouveaux systèmes réducteurs permettant la réduction de différentes fonctions organiques de manière efficace et chimiosélective, dans des conditions respectueuses de l'environnement et économiquement intéressantes. Dans un premier temps l'état de l'art sur la réactivité de l'hypophosphite de sodium et de ses dérivés en tant que réducteur sera présenté suivi des travaux développés au sein du laboratoire. La partie sur l'état de l'art de la réactivité de l'hypophosphite de sodium et de ses dérivés en tant que réducteur qui sera soumise à publication prochainement est présentée en anglais et dans le style de la revue (références et style).

1. Bibliographie sur l'hypophosphite de sodium comme réducteur en chimie organique (Revue)

1.1. Hypophosphites and their derivatives

The hypophosphorous and phosphorous acid derivatives are part of low oxo-acids of phosphorus ($XPO(OH)_2$ and $X_2PO(OH)$ where X = H or P).[25] They are characterized by the P-H bond giving them reducing properties. These compounds are tetravalent and possess at least two P-O bonds (Table 1). Hypophosphorous acid (phosphinic acid) is the least oxygenated derivative and has two P-H bonds while phosphorous acid (phosphonic acid) has only one. Phosphoric acid is fully oxygenated and thus is not a reducing agent.

Table 1. Nomenclature

			
Acids	**Hypo**phosphorous acid **Phosphinic acid**[a]	Phosphorous acid **Phosphonic Acid**[a]	**Phosphoric acid**[a]
pKa	1.1[25]	1.3, 6.7[26]	2.16, 7.21, 12.32[26]
Sodium salts	NaH_2PO_2 Sodium **Hypo**phosphite	Na_2HPO_3 Sodium Phosphite	Na_3PO_4
	Sodium Phosphinate[a]	**Sodium Phosphonate**[a]	**Sodium phosphate**[a]

[a] IUPAC name[27]

Sodium hypophosphite and its derivatives are mostly used to reduce metal salts. At industrial scale, sodium hypophosphite has been implemented for the plating of metals, plastics and ceramics, also called electroless metal plating. Among the different metals (for example Co, Cu, Ag, Mn, Pt) that hypophosphites are able to deposit, nickel is used most. The process is identified as Electroless Nickel Plating[28] and is the main application of the hypophosphites.[29] Electroless Nickel Plating is the chemical reduction of nickel salts in water to nickel (0) on a surface (Scheme 1). This process is preferred to the conventional electroplating since it provides a coating of uniform thickness, hardness and good resistance to corrosion.

$$3\,H_2PO_2^- + Ni^{2+} + 3\,H_2O \longrightarrow 3\,H_2PO_3^- + Ni^{(0)} + 2\,H^+ + 2\,H_2\nearrow$$

Scheme 1. Nickel reduction by hypophosphite

Hypophosphites can reduce other inorganic compounds such as germanium oxide in the presence of HCl into trichlorogermane, $HGeCl_3$. $HGeCl_3$ is a synthetic intermediate[30,31] of organogermanium compounds studied for polymer,[31] or medical applications (biological activities[6] as antitumor agent).

Hypophosphites and its derivatives are used as chemical intermediates for the synthesis of phosphorous compounds,[32]

[25] Corbridge, D. E. C. In *Phosphorus: An outline of its chemistry, Biochemistry and Technology*; 5th Ed.; Elsevier, 1995; pp 245–252.

[26] Lide, D. R. In Handbook of Chemistry and Physics; 84th Ed.; CRC Press, 2004.

[27] Connelly, N. G.; Damhus, T.; Hartshorn, R. M.; A. T. Hutton, A. T. In *Nomenclature of Inorganic Chemistry - IUPAC Recommendations* 2005; RSC Publishing, 2005; pp 128–129.

[28] a) Hari Krishnan, K.; John, S.; Srinivasan, K. N.; Praveen, J.; Ganesan, M.; Kavimani, P. M. *Metall. Mater. Trans. A* **2006**, 1917–1926; b) Nwosu, N.; Davidson, A.; Hindle, C.; Barker, M. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2012**, *51*, 5635–5644.

[29] *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*; 4th Ed.; Wiley: New York, 1999; Vol. 8, p 741.

[30] Shangguan, G.; Xing, F.; Qu, X.; Mao, J.; Zhao, D.; Zhao, X.; Ren, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2962–2965.

[31] a) Heimann, S.; Hołyńska, M.; Dehnen S. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1881–1883; b) Gill, R.; Mazharb, M.; Siddiqa, M. *Polym. Int.* **2010**, *59*, 1598–1605; c) Mahboob, S.; Gill, R.; Mazhar, M.; Kociok-Köhn, G.; Molloy, K. C. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 1019–1024.

[32] European agency for the evaluation of medicinal products (Veterinary Medicine Evaluation Unit) 1998. Committee for Veterinary Medicinal Products. Summary report. EMEA/MRL/446/98-FINAL

which are interesting, for their biological activities[33] or their ligand properties[34] among other applications. They were employed as additives to reduce the excess of peroxides in epoxidized vegetable oils[35] and as stabilizer of fatty alcohols.[36] Concerning polymer application, hypophosphites are used as catalyst,[37] polymer stabilizer towards heat,[38] whitening agent,[39] flame retardant in polymers[40] and in cotton fabrics.[41]

Application in life science and technology is also known. Hypophosphites have been reported to have anti-microbial properties by inhibiting the formation of enterotoxin from Clostridium botulinum in smoked meat products.[42] They have been studied as a replacement of nitrite in various alimentary products.[43] Hypophosphites have been used as a source of phosphorous in veterinary medicine.[30] Calcium and magnesium hypophosphite are used on cows suffering from parturient paresis.[44] Calcium and magnesium hypophosphite have been hypothesized to be good candidates for obesity treatment in human.[45]

Sodium hypophosphite, hypophosphorous acid and phosphorous acid are chemicals available in bulk quantity in Europe (up to 10000 Tones / year) and registered in REACH. These compounds are considered as "non-hazardous substance" towards both human and environment.[46] Oral LC50 in rats is higher than 1440 mg/kg, showing low acute toxicity.[47]

Hypophosphites are manufactured from yellow phosphorous or phosphorous sludge, waste produced by the wet process during the synthesis of phosphoric acid[48] or from electrothermal phosphorous plant producing white phosphorous.[49,50] Reaction of elemental phosphorous with alkaline and alkaline earth hydroxide produces hypophosphite with phosphine, hydrogen and phosphite. To access pure hypophosphite, contaminant phosphite has to be removed. It is generally precipitated out as calcium phosphite and separated. The remaining solution is purified by acid/base treatment and ion exchange. The hypophosphorous acid is mostly produced by cation exchange of a hypophosphite salt by sulfuric acid[51] or ion exchange resin.[52] Barium salt was historically used. However, due to its poor solubility in H_2O, a large amount of water is required for the process. Sodium salt is now preferred.[53]

Upon heating, hypophosphites and phosphites disproportionate notably into phosphine and phosphoric acid.[25,54,55] Hyphosphorous / phosphonic acids and their salts display high affinity towards water (Table 2). Some of them can be dissolved in acetic acid and in alcohols (mainly ethanol, glycerol and ethylene glycol). Hypophosphorous and phosphorous acid are more soluble than their salts in water and organic solvent. In term of acidity, hypophosphorous acid (pKa = 1.1) and phosphorous acid (pKa = 1.3, 6.7) are strongly acidic.[27]

Table 2. Solubility percentage by weight (wt%) of solvent

Reagent	Water	Ethanol	Other
$Ca(H_2PO_2)_2$	13[56]	Insoluble[27]	Glycerol (2-3%)[57]
$NH_4H_2PO_2$	51[58]	Soluble[59]	
NaH_2PO_2	58[60]	Soluble[57]	Acetic acid (42%),[60] Ethylene glycol (25%),[61] Propylene glycol (9%)[62]
H_3PO_2	Very soluble[27]	Soluble[27]	Ether (soluble)[27]
H_3PO_3	75[27]	Very soluble[27]	
Na_2HPO_3	Very soluble[62]		

Hypophosphite and phosphite derivatives are powerful reductants[26] and their reducing power is linked to the pH.[63] The general trend is as follows: acids are weaker reducing agent than their corresponding salts and hyphosphite derivatives are more powerful reductants than the phosphite derivatives (Table 3).

Table 3. Standard reduction potentials[27]

[33] Montel, S.; Midrier, C.; Volle, J.-N.; Braun, R.; Haaf, K.; Willms, L.; Pirat, J.-L.; Virieux, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3237–3248.
[34] Soulier, E.; Yaouanc, J.-J.; Laurent, P.; des Abbayes, H.; Clément, J.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3497–3503.
[35] Denoux, M. G.; Tregre, R.; Mineo, G. U.S. Patent 0 132 712, 2008.
[36] Mineo, G.; Denoux, M. G. U.S. Patent 5 874 643, 1999.
[37] a) Da Silva, L. A. M.; Da Silva, J. M.; Marques, J. M.; Da Silva, A. I.; Porto Junior, A. S. WO 2012/083196; b) Zheng, W.; McAuley, K. B.; Marchildon, E. K.; Yao, K. Z. *Can. J. Chem. Eng.* **2007**, *85*, 180–187.
[38] Mikitaev, A. K.; Bedanokov, A. Yu.; Mikitaev, M. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, *79*, 1998–2005.
[39] Lysek, B. A.; Ables, R. W. WO 99/61522.
[40] a) De Campo, F.; Murillo, A.; Li, J.; Zhang, T. WO 2001/047511; b) Tang, G.; Wang, X.; Xing, W.; Zhang, P.; Wang, B.; Hong, N.; Yang, W.; Hu, Y.; Song, L. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2012**, *51*, 12009–12016; c) Tang, G.; Huang, X.; Ding, H.; Wang, X.; Jiang, S.; Zhou, K.; Wang, B.; Yang, W.; Hu, Y. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 8985–8993.
[41] a) Lessan, F.; Montazer, M.; Moghadam, M. B. *Thermochim. Acta* **2011**, *520*, 48–54; b) Dehabadi, A. V.; Buschmann, H.-J.; Gutmann, S. J. *Fire Mater.* **2014**, *38*, 166–173.
[42] Jadlocki, J. F.; Thompson, J. S. U.S. Patent 4 282 260, 1981.
[43] Eskandari, M. H.; Hosseinpour, S.; Mesbahi, G.; Shekarforoush, S. *Food Sci. Nutr.* **2013**, *1*, 392–401.
[44] Braun, U.; Jehle, W. *The Veterinary Journal* **2007**, *173*, 379–383.
[45] Robertson, D. S. *Med. Hypotheses* **2006**, *66*, 439–440.
[46] http://www.cecachemicals.com/en/media/news/Sodium-Hypophosphite-REACH-registration-dossier-filed-by-FEBEX-accepted-by-ECHA/
[47] http://echa.europa.eu
[48] Tovazhnyansky, L.; Kapustenko, P.; Ulyev, L.; Boldyryev, S.; Arsenyeva, O. *Appl. Therm. Eng.* **2010**, *30*, 2306–2314.
[49] Zobel, D. German Patent 2006632, 1971.
[50] Annarelli, D. C.; Hall, R. E. U.S. Patent 4 379 132, 1983.
[51] Thomsen, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1874**, *7*, 994–995.
[52] a) Klement, R. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1949**, *260*, 267; b) G. Brauer in *Handbook of Preparative Inorganic Chemistry*; 2nd Ed.; Acad. Press Inc.: London, 1972; Vol. 1, pp 555–557.
[53] Bricard, H. H. Fr. Patent 1218063, 1960.
[54] a) Saunders, J. O. Sodium Hypophosphite In *Encyclopedia of Reagents for Organic Chemistry*; Paquette; L. A., Ed.; Wiley, 1995; Vol. 7, p 4587; b) Popik, V. V. Hypophosphorous Acid In *Encyclopedia of Reagents for Organic Chemistry*; Paquette, L. A., Ed.; Wiley, 1995; Vol. 4, pp 2790–2792.
[55] Shechkov, G. T.; Pevneva, I. A.; Meshkova, O. A. *Russ. J. Appl. Chem.* **2003**, *76*, 1354–1355.
[56] Aliev, V.; Dolinina, R.; Gadjiev, S. *C. R. Acad. des Sci. Paris, Série II* **1990**, *310*, 1191–1194.
[57] Roborgh, J. A. *Pharmaceutisch Weekblad* **1927**, *64*, 1205–1209.
[58] Frazier, A. W.; Waerstad, K. R. *Fertilizer Research* **1992**, *32*, 161–168.
[59] Dulong, P. L. *Ann. Chim. Phys.* **1816**, *2*, 141–150.
[60] Clark, J. H.; Emsley, J.; Middleton, T. B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1979**, 1693–1696.
[61] Palit, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 3120–3129.
[62] Wurtz, A. *Ann. Chim. Phys.* **1846**, *16*, 190–231.
[63] Hanrahan, G.; Salmassi, T. M.; Khachikian, C. S.; Foster, K. L. *Talanta* **2005**, *66*, 435-444.

Entry	Half equation	E° (V)
1	$HPO_3^{2-} + 2\,H_2O + 2\,e^- \rightleftharpoons H_2PO_2^- + 3\,OH^-$	-1.65
2	$PO_4^{3-} + 2\,H_2O + 2\,e^- \rightleftharpoons HPO_3^{2-} + 3\,OH^-$	-1.05
3	$H_3PO_3 + 2\,H^+ + 2\,e^- \rightleftharpoons H_3PO_2 + H_2O$	-0.5
4	$H_3PO_4 + 2\,H^+ + 2\,e^- \rightleftharpoons H_3PO_3 + H_2O$	-0.28

In reduction, hypophosphites are oxidized to phosphites and phosphites to phosphates. Phosphates are non-toxic[46] side products mainly used as fertilizer in million tons per year.[25,64,65,66]

1.2. Cleavage of carbon-heteroatom single bonds

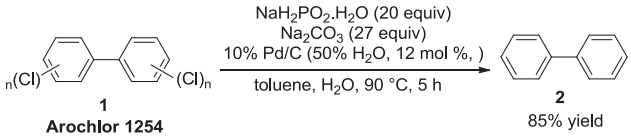
1.2.1. Dehalogenation reaction

Dehalogenation reactions are often used in order to eliminate chlorine , bromine or iodine introduced as protective group on aromatic substrate or even more often to eliminate halogenated (mainly chloro derivatives) products which are known to be not only toxic but also persistent in the environment.

1.2.1.1. Dechlorination

Groundwater contaminated by chlorinated molecules is of great concern. The remediation by reductive dechlorination may be a solution. In the actual policy related to environmental and ethics issues, these problems have been studied since early 1980s, with the report of reductive dechlorination of perchloroethene (PCE) and trichloroethene (TCE) under microbiological conditions. This investigation domain has received considerable attention in order to discover greener methods for dehalogenation reactions.

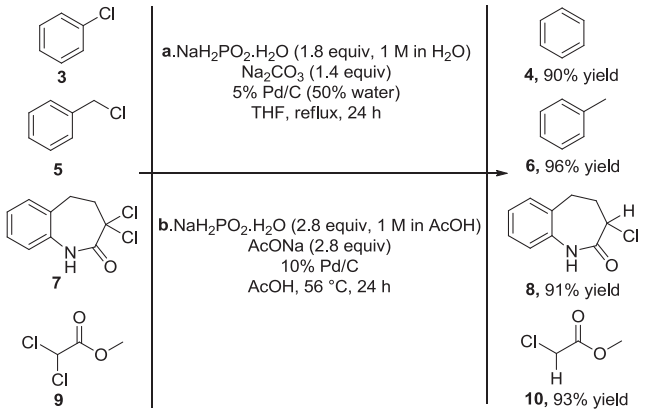
In 1985, Boyer from the Ciba-Geigy company described a mild and efficient process for dehalogenation processes of polyhalogenated aromatics and PCBs. Arochlor 1254 (PCB mixture containing 13.8% of tetrachlorobiphenyls, 61.9% of pentachlorobiphenyls, 23.3% of hexachlorobiphenyls and 1.0% of heptachlorobiphenyls), was submitted to dechlorination in toluene in the presence of a large excess of sodium hyphophosphite, sodium carbonate and Pd/C 10% at 90 °C during 5 hours, leading to biphenyl **2** in 85% isolated yield (Scheme 2).[67]



Scheme 2. Dechlorination of Arochlor 1254 (**1**)

Under these conditions, chlorobenzene, 1,4-dibromobiphenyl, 4-chloro-anisole and 1,2,4-trichlorobenzene were completely converted into the dehalogenated products.[67b]

The reaction was efficiently extended to benzene, naphthalene, benzyl, quinolone and pyridine chlorides.[67a] For example, benzene chloride **3** or benzyl chloride **5** were dehalogenated with yields higher than 90% (Scheme 3, condition a). The reduction of chlorocyclohexane ran to failure.[68]



Scheme 3. Dechlorination reaction

The challenging selective monohydrogenolysis of polyhalogenated compounds activated by a carbonyl group proceeded efficiently by using a combination of sodium acetate / acetic acid to neutralize the HCl released. The geminal dichlorolactam **7** and methyl dichloroacetate **9** were successfully converted into the corresponding monochlorinated derivatives **8** and **10** with excellent yields (Scheme 3, condition b). Carbon tetrachloride was also cleanly reduced into chloroform (90% yield).

This seminal work of Boyer was later adapted for the reduction of polyhalofluoroalkanes such as 1,1,1-trifluorotrichloroethane into 2,2-dichloro-1,1,1-trifluoroethane with 92% isolated yield with platinum on charcoal instead of palladium which required longer reaction time.[69]

Catalytic hydrogenolysis of water soluble chlorinated substrates (substituted benzoic acids, phenols and anilines) was described by Beletskaya et al. by the use of catalytic $PdCl_2$ in alkaline aqueous medium.[70] The following optimized conditions were used for the exemplification: chloroarene (1 equiv), NaOH (3 equiv), $PdCl_2$ (5 mol %), $NaH_2PO_2.H_2O$ (5 equiv) in water, during 6-8 hours at 50-70 °C. *Para*-chloro benzoic acid and phenol were dehalogenated with excellent yields of 94% and 83% respectively. A drastic decrease of the yield was observed for chloro-substituent in *ortho* position (<20%). The hydrogenolysis of chloropyridines and 3,5-chloropicolinic acid remained inefficient under all the conditions tested with isolated yields lower than 15%.

Physical activation techniques were also associated to hypophosphite and Pd/C to reduce chlorinated molecules. In alkaline solution under microwave activation, the chlorobenzene afforded a mixture of phenol and benzene.[71] Dechlorination could be carried out in a planetary ball-mill in the absence of solvent, for example, on hexachlorobenzene to afford benzene in a mixture of partially chlorinated benzenes.[72]

Multiphasic solvent systems composed of isooctane and water in the presence of a phase transfer catalyst (PTC) such as Aliquat 336 increased the kinetics constants of the dechlorination

[64] Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical technology; 4th Ed.; Wiley: New York, 1999; Vol. 18.

[65] Montchamp, J.-L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 77–87.

[66] U.S. Geological Survey, Mineral Commodity Summaries, February 2014.

[67] a) Boyer, S. K.; McKenna, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3677–3680; b) Boyer, S. K. U.S. Patent 4 618 686, 1986.

[68] Boyer, S. K.; Bach, J.; McKenna, J.; Jagdmann Jr, E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3408–3411.

[69] Hu, C.-M.; Tu, M.-H. *J. Fluorine. Chem.* **1991**, *55*, 101–103.

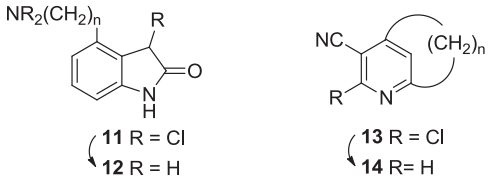
[70] Davydov, D. V.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Bull.* **1993**, *42*, 575–577.

[71] a) Hidaka, H.; Saitou, A.; Honjou, H.; Hosoda, K.; Moriya, M.; Serpone, N. *J. Hazard. Mater.* **2007**, *148*, 22–28; b) Liu, X.; Zhang, Q.; Zhang, G.; Wang, R. *Chemosphere*, **2008**, *72*, 1655–1658.

[72] Pri-Bar, I.; James, B. R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *264*, 135–139.

reaction with quantitative yields in shorter reaction times and lower temperature.[73] PTC conditions accelerated the transfer of hypophosphite species from the aqueous phase to the palladium surface, as well as the neutralization of hydrochloric acid.

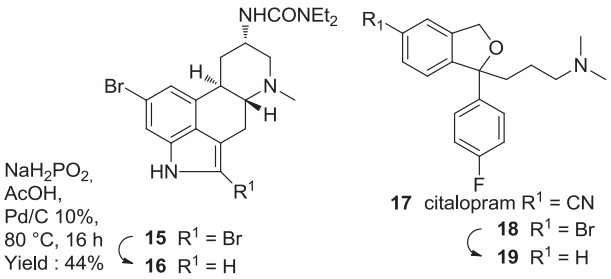
The catalytic hydrogen-transfer reduction mediated by sodium hypophosphite has been used to synthesize reactive intermediates,[74] molecules with therapeutic interest such as substituted indolones[75a] **12** or with supramolecular assembly application such as 5-cyano[*n*](2,4)pyridinophanes[75b] **14** (Scheme 4). Under these conditions nitriles and amides are not reduced.



Scheme 4. Application of the dehalogenation methodology

1.2.1.2. Debromination

Bond dissociation energy of C-Br, evaluated at 285 kJ.mol^{-1}, is weaker than C-Cl bond (around 331 kJ.mol^{-1}). Therefore, the previously described methods for hydrodechlorination are even more easily usable on bromo-substituted benzene, pyridine, quinolone, phenetole, phenanthrene, pyrimidine, indole, furan, benzonitrile[67b] and polybromofluoroalkanes.[69] Hydrodebromination was applied to the synthesis of ergoline derivative **16**, with potential antidopaminergic properties in 44% yield (Scheme 5).[76] Monodebromination was achieved on a complex substrate with indole, urea and tertiary amine moiety. As part of a purification process of citalopram (**17**), an antidepressant, contaminated with 5-bromoisobenzofuran (**18**), a debromination process based on hypophosphite reducing agent (NaH_2PO_2, EtOAc, Pd/C, reflux, 2 h) was successfully developed (Scheme 5).[77]



Scheme 5. Application of the hydrodebromination reaction

1.2.1.3. Deiodination

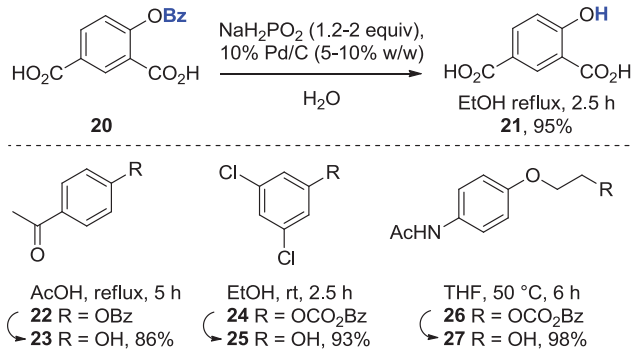
An example of deiodination reaction was reported by Hu and co-workers in 1991[69] as part of a study devoted to the selective reduction of polyhalofluoroalkanes. In the presence of almost stoichiometric quantity of sodium hypophosphite (1.1 equiv) and sodium acetate (1.1 equiv) with platinum catalyst in acetic acid at 40 °C for 6 hours, $CF_3(CH_2)_5I$ was reduced into $CF_3(CH_2)_5H$ with 81% yield. Pd/C required longer reaction time.

The deiodination was also observed with sodium hypophosphite and Raney nickel during a reductive desulfurization.[78]

1.2.2. C-O bond cleavage

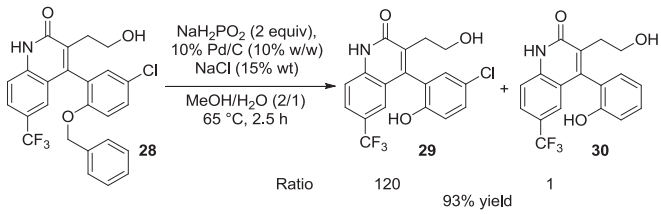
1.2.2.1. Cleavage of benzyl ether and benzyl carbonate into alcohol

Sala and co-workers described the cleavage of benzyl ethers and benzyl carbonates with sodium hypophosphite (1.2-2 equiv) and Pd/C (5-10 w/w) in high yields (93-98%) (Scheme 6).[79] With these conditions, benzylether can be hydrogenolyzed with a good chemoselectivity towards carboxylic acid (**21**) and aromatic ketone (**23**). Benzylcarbonates are selectively cleaved in the presence of halogens (**25**) or acetamides (**27**) (Scheme 6).



Scheme 6. Hydrogenolysis of benzyl ethers and carbonates

Selective cleavage of benzyl ethers in the presence of chloride was studied on the synthesis of 4-arylquinolin-2(1*H*)-ones.[80] Sodium chloride was used as additives to deactivate the cationic Pd sites and thus providing an excellent chemoselectivity (Scheme 7).



Scheme 7. Application of the benzyl ether cleavage

Extension of the methodology was described for the synthesis of indolic intermediates of Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPARs)[81] or farnesoid X receptor modulators.[82]

Use of K_2CO_3 in the presence of THF has been also reported for the deprotection of benzylether with sodium hypophosphite and Pd/C.[68] However, concomitant dechlorination of benzylchloride has been observed under these conditions.

[73] a) Marques, C. A.; Selva, M.; Tundo, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 529–533; b) Oba, M.; Kojima, K.; Endo, M.; Sano, H.; Nishiyama, K. *Green Chem. Lett. Rev.* **2013**, *6*, 233–236.

[74] a) Petersen, P. M.; Wu, W.; Fenlon, E. E.; Kim, S.; Zimmerman, S. C. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1107–1112; b) Tarur, V. R.; Sathe, D. G.; Mondkar, H. K.; Bhopalkar, R. G.; Patil, S. D. US 2005/159605; Nadkarni, S. S.; Patel, H. M.; Parekh, N. R. WO 2005/080333.

[75] a) Giles, R.; Walsgrove, T. Patent WO 91/16306; b) Nitta, M.; Sakakida, T.; Miyabara, H.; Yamamoto, H.; Naya, S.-I. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 638–644.

[76] Sauer, G.; Heindl, J.; Wachtel, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6425–6427.

[77] Borase, A. P. Patel, N. S., Kilaru, S.; Thennati, R. European Patent 1 486 492, 2004.

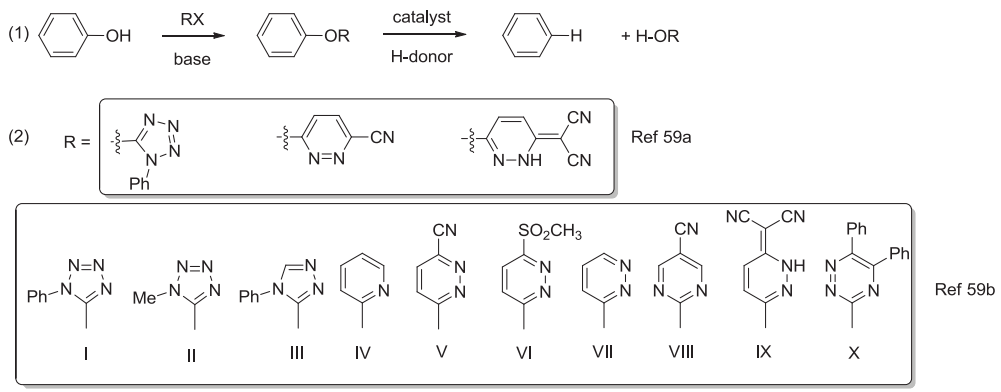
[78] Cerè, V.; Peri, F.; Pollicino, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8572–8574.

[79] Sala, R.; Doria, G.; Passarotti, C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4565–4568.

[80] Li, J.; Wang, S.; Crispino, G. A.; Tenhuisen, K.; Singh, A.; Grosso, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4041–4043.

[81] a) Conner, S.; Knobesdorg, J. A.; Mantlo, N. B.; Mayhugh, D. R.; Wang, X.; Zhu, G.; Schkeryantz, J. M. WO 2004/063190; b) Conner, S.; Knobesdorg, J. A.; Mantlo, N. B.; Mayhugh, D. R.; Wang, X.; Zhu, G.; Schkeryantz, J. M.; Michellys, P.-Y. WO 2004/092131.

[82] Bell, M. G.; Genin, M. J.; Lander, P. A.; Stelzer, L. S.; Doti, R. A.; Agejas-Chicharro, F. J.; Bueno Melendo, A. B.; Manninen, P. R.; Ochoada, J. M.; Shen, Q.; Warshawsky, A. M.; Ma, T.; Stites, R. E. WO 2007/092751.



Scheme 8. Evaluation of different substituents on the reductive cleavage of ethers

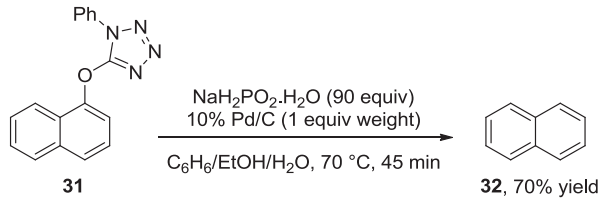
1.2.2.2. Deoxygenation of phenol into arene

Deoxygenation of organic substrate is a difficult reaction. It is also a very important reaction for the valorization of bio –sourced starting materials. Indeed cellulose and hemicellulose, sugar, starch, lignin and organic tannins are poly-oxygenated substrates and require deoxygenation in order to obtain usable chemical building block. Deoxygenation reaction appears to be a key reaction if substitution of fossil starting material by renewable ones is required.

Deoxygenation of phenol can be carried out by a two-step process consisting of the synthesis of phenol ether with specific heterocycles or strong electron withdrawing by nucleophilic substitution with hydride, followed by the hydrogenolysis of the ether by a reducing agent (Scheme 8, Eq. 1). For example, phenolic ethers were completely converted into the corresponding arenes in the presence of a hydrogen donor (sodium phosphinite, cyclohexene or hydrazine) and a mass equivalent of 10% Pd/C catalyst. The other screened metals (Ru, Rh, Pt, Re) were completely ineffective. The reduction was strongly dependent on the nature of the R substituent of the ether. The best results were observed with strong electron-withdrawing 2-phenyltetrazolyl substituent (Scheme 8, (2)).[83]

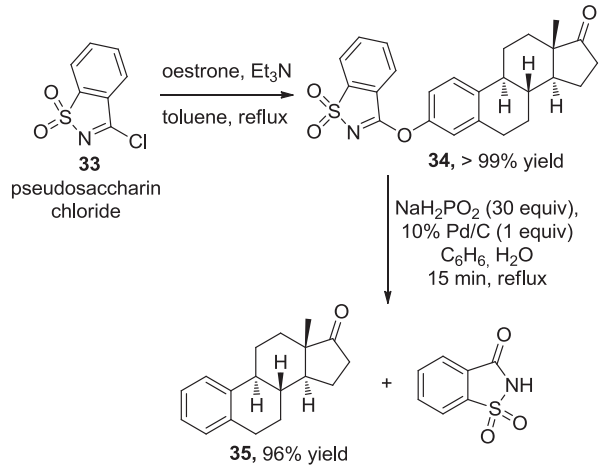
A complete study, developed by the same group two years later, focused specifically on the nature of 10 different electron-withdrawing substituents, in order to distribute more efficiently the electronic density of the lone pair carried by the oxygen, far from the phenol group. As emerging substituents I, II, III and X displayed the same kinetics rate for the reduction, confirming thus the efficiency of 2-phenyltetrazolyl group, but also opened the way, not only to tetrazole scaffolds but also to triazole and triazine (Scheme 8).

As an example of the previously described general scheme 8, the 2-phenyltetrazolyl ether of 1-naphthol was stirred in a mixture of benzene / ethanol / water (7 / 3 / 2) in the presence of a large excess of 10% Pd/C and sodium hypophosphite at 70 °C. In 45 min, the naphthalene **32** was obtained with 70% yield (Scheme 9).



Scheme 9. Cleavage of ether to naphthalene

The cost of 5-phenyltetrazolyl group being a serious limitation to further industrialization, Johnstone investigated the synthesis of aryl ether by reaction with easily available pseudosaccharin chloride **33**, and applied the hydrogenolysis methodology to provide oestratrienone **35** (Scheme 10).[84]



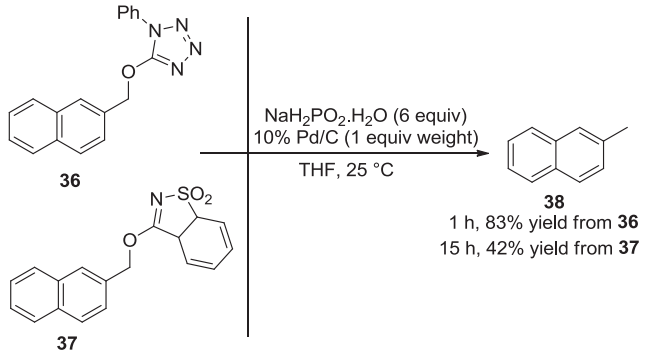
Scheme 10. Oestratrienone synthesis

More recently, the scope of the reaction was extended to 2-naphthalic methanols, converted into their corresponding tetrazolyl or benzisothiazolyl derivatives, which were subjected to hydrogenolysis (Scheme 11). With tetrazolyl substituent (**36**), the 2-methylnaphthalene **38** could be obtained in 1 h at 25°C with a very good yield of 83%, whereas the benzisothiazolyl substituent (**37**) behaves differently as longer reaction times are required to provide only 42% of the same isolated compound.[85]

[83] a) Entwistle, I. D.; Hussey, B. J.; Johnstone, R. A. W. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4747–4748; b) Hussey, B. J.; Johnstone, R. A. W. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3775–3781.

[84] Brigas, A. F.; Johnstone, R. A. W. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5789-5790.

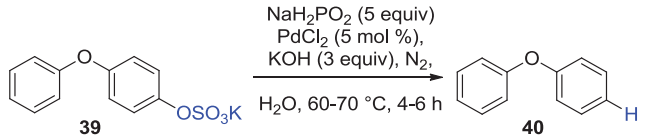
[85] Frija, L. M. T.; Cristiano, M. L. S.; Guimarães, E. M. O.; Martins, N. C.; Loureiro, R. M. S.; Bickley, J. F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *242*, 241–250.



Scheme 11. Comparison of reactivity of tetrazolyl and benzisothiazolyl derivatives

Mechanistic studies of arene formation by hetereogeneous hydrogenolysis of aryloxytetrazolyl ethers have been realized through kinetic experiments pointing out the rapid consumption of the benzyl ether followed by a linear formation of the corresponding arene (the nature of the substituent on the aromatic system has no consequence on the rate of the reaction). As expected from previous observations, the complexation of tetrazole part of the molecule to the catalyst surface is a determining step of the mechanism. Other parameters, such as pH and steric hindrance of the substrate can also have an influence on the kinetics.[86] The importance of biphasic solvents, in comparison to single phase solvents was emphasized, by controlling the access of the substrate and the reducing reagent to the catalyst.[87]

The hydrogenolysis of the C-O bond in monoarylsulfate was described by Beletskaya with sodium hypophosphite (5 equiv) in basic media (KOH, 3 equiv) catalyzed by $PdCl_2$ in water. After 6 h, complete conversions were observed and products were isolated with 73-95% yields (Scheme 12).[88] Although both the yield and atom ecological impact of this reaction appear much higher than the previous methods the scope and limitations of the sulfate hydrogenolyis were not investigated to our knowledge.



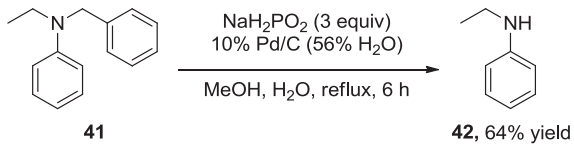
Scheme 12. Monoaryl sulfates hydrogenolysis by sodium hypophosphite in the presence of palladium chloride

1.2.2.3. C-N bond cleavage

Only few publications reported the hydrogenolysis of C-N bonds: the debenzylation of secondary and tertiary benzylamine and the deprotection of carbamate.

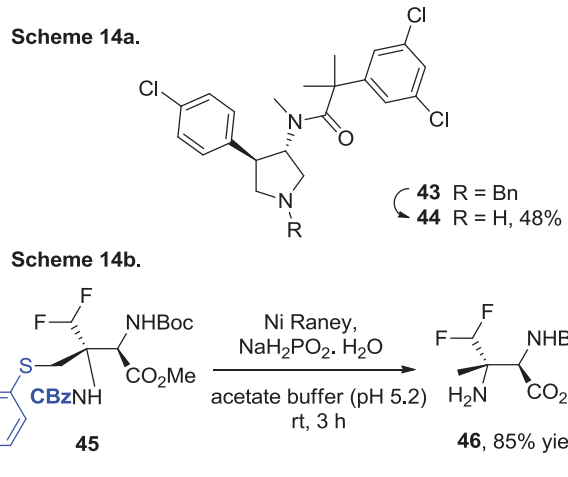
The carbamate deprotection has been reported with sodium hypophosphite in the presence of Pd/C, K_2CO_3 in THF / H_2O.[68]

The debenzylation of tertiary benzylamines was achieved with sodium hypophosphite but with less efficiency in comparison to other hydrogen donors explored (ammonium formate, hydrazine hydrate).[89] *N*-Benzyl-*N*-ethylaniline **41** was quantitatively hydrogenolyzed with sodium hypophosphite in this communication (Scheme 13). The moderate isolated yield may come from the partially water soluble of aniline salt.



Scheme 13. Conditions of *N*-debenzylation

The applications of the *N*-debenzylation to molecules of therapeutic interest were described in patents. The selective debenzylation of pyrrolidine **43** bearing three aromatic chlorides was performed in 48% yield in the presence of NaH_2PO_2 (2 equiv), Pd/C, an aqueous solution of NaCl, in MeOH at 65 °C for 4 hours (Scheme 14a).[90]



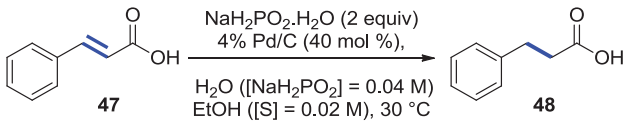
Scheme 14. Application of *N*-debenzylation reaction

Carbamate can also be removed by sodium hypophosphite in the presence of Raney nickel in acetate buffer at room temperature as illustrated by the reduction of **45** with simultaneous desulfurization to **46** in 85% yield for two steps (Scheme 14b).[91]

1.3. Reduction of C-C multiple bonds

1.3.1. Alkenes reduction

In 1972, Bakulina studied the decomposition of sodium hypophosphite for the reduction of alkene as substitute of molecular hydrogen on small scale reaction.[92] The comparison of reduction with molecular hydrogen and sodium hypophosphite was carried out on cinnamic acid **47** over Pd/C at 30 °C (Scheme 15). In both case, the reduction rate was independent of the cinnamic acid concentration. The hydrogen transfer with sodium hypophosphite is slower than classical hydrogenation, which has been attributed to the adsorption of hypophosphite on the catalyst surface. However, the authors acknowledge the ease of operation at laboratory scale of the reduction mediated by sodium hypophosphite.



Scheme 15. Reduction of cinnamic acid

[86] Johnstone, R. A. W.; Price, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1069–1076.

[87] Brigas, A. F.; Johnstone, R. A. W. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7735–7746.

[88] Davydov, D. V.; Beletskaya, L P. *Russ. Chem.Bull.* **1993**, *42*, 573–575; translated from *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1993**, 605–606.

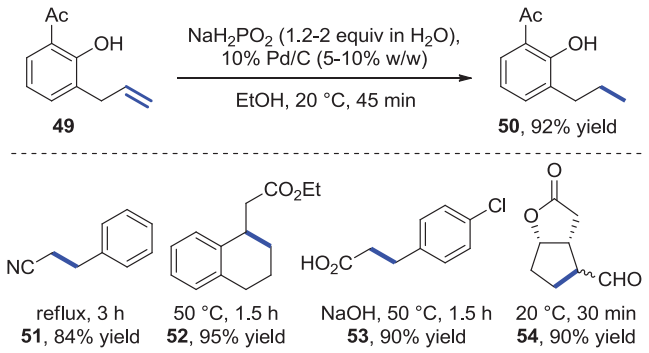
[89] Adger, B. M.; O'Farrell, C.; Lewis, N. J.; Mitchell, M. B. *Synthesis* **1987**, 53–55.

[90] Bissantz, C.; Hoffmann, T.; Jablonski, P.; Knust, H.; Nettekoven, M.; Ratni, H.; Wu, X. US 2008/0275021 and WO 2008/128891.

[91] Zhou, P.; Toone, E. J. WO 2012/031298.

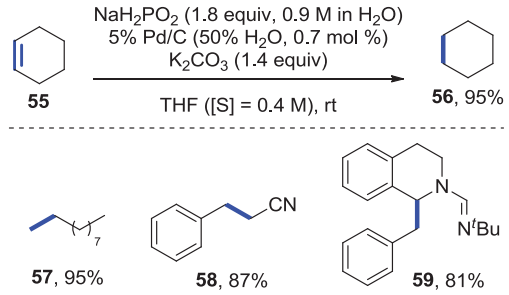
[92] Bakulina, G. V.; Erofeev, B. V. *Russ. J. Phys. Chem.* **1972**, *46*, 125–126.

Sala reported the hydrogenolysis of benzyl ethers and described also in the same paper the reduction of alkenes into alkanes.[79] The reaction conditions are similar to the ones used for the debenzylation procedure, with slight changes on the temperature and time. A good chemoselectivity was observed with a tolerance of aromatic halide, aliphatic nitrile, ester, carboxylic acid and even aliphatic aldehyde functions (Scheme 16). DMF and alkaline water have been successfully used as solvents on some substrates.



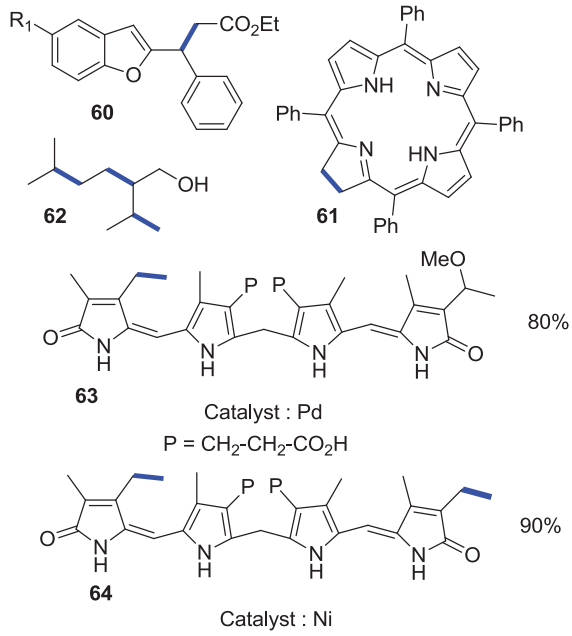
Scheme 16. Sala's conditions for the reduction of C=C (Reduced bond appeared in blue on the schemes)

Base such as K_2CO_3 in the presence of THF instead of EtOH as solvent can be used (Scheme 17).[68] Good yields were obtained on aliphatic (**56** and **57**) and aromatic alkenes (**58** and **59**). Selectivity on aliphatic nitrile was also observed with the reduction of cinnamonitrile into dihydrocinnamonitrile **58** with 87% yield. Selectivity towards imine was also observed with the synthesis of **59** with 80% yield from the corresponding alkene.



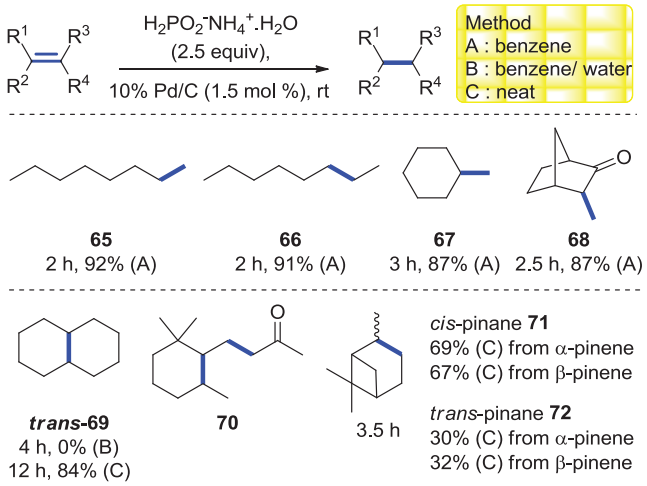
Scheme 17. Boyer's work on C=C reduction

Similar conditions were recently applied to the total reduction of (*R*)-4,8-dimethylnona-1,7-diene,[93] to conjugated alkenes with aromatic and heteroaromatic rings **60**,[94] to tetraphenylporphyrins **61**,[95] to the conversion of dehydrolavandulol to tetrahydrolavandulol **62**[96] (used in the fragrance industry as a substitute for the scent of roses) or 18-devinyl-18-(1-methoxyethyl)bilirubin **64** (Scheme 18).[97]



Scheme 18. Application to target molecules

Later on, the reduction of sterically hindered alkenes was studied with ammonium hypophosphite (instead of sodium hypophosphite) in the presence of palladium on charcoal 1.5 mol % at room temperature (Scheme 19).[98] A strong solvent effect has been noticed. In the presence of benzene (Method A) or biphasic benzene/H_2O (Method B) as solvents, mono and disubstituted alkenes were completely reduced while tetrasubstituted alkenes were completely recovered. Method A allowed efficient reduction in benzene of 1-octene, 2-octene, methylenecyclohexane and 3-methylene-2-norbornanone into respectively **65-68** with yields up to 92% in less than 3 h. The conditions of Method B were unable to reduce $\Delta^{9,10}$-octalin into **69** after 4 h. Benzene has been hypothesized to compete with the substrate on the palladium surface. Consequently, if the affinity of the palladium for benzene is bigger than for the substrate, benzene would inhibit the reduction of the substrate.



Scheme 19. Reduction of alkenes with ammonium hypophosphite

[93] Kawasaki, T.; Tanaka, H.; Tsutsumi, T.; Kasahara, T.; Sato, I.; Soai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6032–6033.

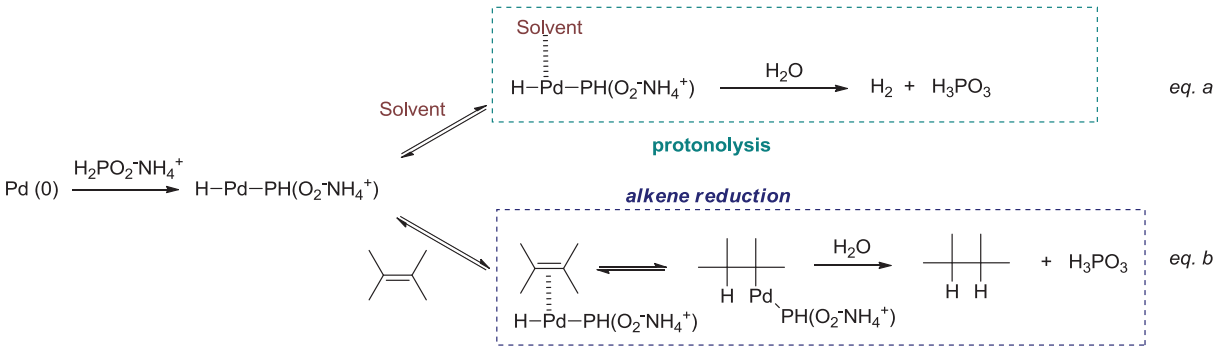
[94] a) Stroba, A.; Schaeffer, F.; Hindie, V.; Lopez-Garcia, L.; Adrian, I.; Fröhner, W.; Hartmann, R. W.; Biondi, R. M.; Engel, M. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4683–4693; b) Engel, M.; Fröhner, W.; Stroba, A.; Biondi, R. M. WO 2010/043711.

[95] Brigas, A. F.; Rosa Da Costa, A. M.; Serra, A. C.; Pires, C. *J. Pharm. Bioallied Sci.* **2011**, *3*, 294–297.

[96] Babler, J. H. US 2009/0270658.

[97] Monti, D.; Speranza, G.; Manitto, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1982**, *112*, 367–369.

[98] Khai, B. T.; Arcelli, A. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2265–2268.



Scheme 20. Mechanism: competition between hydrogen production and alkene reduction

Neat conditions (Method C) were thus applied allowing the reduction of sterically hindered $\Delta^{9,10}$-octalin, β-ionone and pinene in high yields. $\Delta^{9,10}$-octalin was reduced under thermodynamic control into *trans*-decalin, ***trans*-69,** been obtained predominantly (ratio *trans* / *cis* : 92 / 8). On the contrary, the reduction of pinene mainly leads to the least stable isomer, *cis*-pinane **71**.

In order to explain the strong solvent effect observed, the authors proposed a mechanism (Scheme 20). The mechanism is a competition between two reactions: the desorption of hydrogen to produce molecular hydrogen (Scheme 20, eq. a) and the transfer hydrogenation of the alkene (Scheme 20, eq. b).

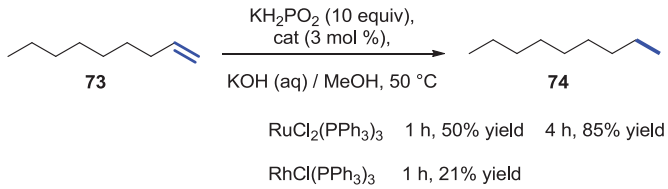
The production of hydrogen by decomposition of hypophosphite in the presence of water on palladium on charcoal in the absence of reducible substrate is known.[69] In the presence of a reducible functional group, the competition between the solvent, the hypophosphite and the substrate for the catalyst surface will determine the extent of the reduction.

From the results obtained, mono and disubstituted alkenes follow the *eq. b*. The palladium has more affinity for these alkenes than for benzene. On the contrary, the absence of reduction of tetrasubstituted alkenes under Method A and B would follow the eq. a. This means that benzene has better affinity with the palladium than the tetrasubstituted alkenes. This hypothesis is partially confirmed by the quantitative reduction of tetrasubstituted alkenes under neat conditions.

More recently, the transfer hydrogenation of the 3-buten-1-ol by sodium hypophosphite on Pd-black film was studied.[99] It was shown that the concentration of hypophosphite is the main factor controlling the rate of the reaction and the selectivity.

Ni/P alloys have been studied on the reduction of 3-buten-1-ol.[100] The effect of the phosphor content of the nickel was studied on the yield, selectivity and catalyst deactivation.

Homogeneous reduction of 1-octene **73** was reported using KH_2PO_2 in an alkaline solution of aqueous methanol.[101] The reduction catalyzed by $RuCl_2(PPh_3)_3$ reached 50% yield in octane **74** after 1 h and 85% yield after 4 h (Scheme 21). In comparison, the reaction in the presence of the Wilkinson catalyst ($RhCl(PPh_3)_3$) reached only 21% yield after 1 h and 45% of isomerization in 2-octene was also observed. Chemoselectivity was not studied.

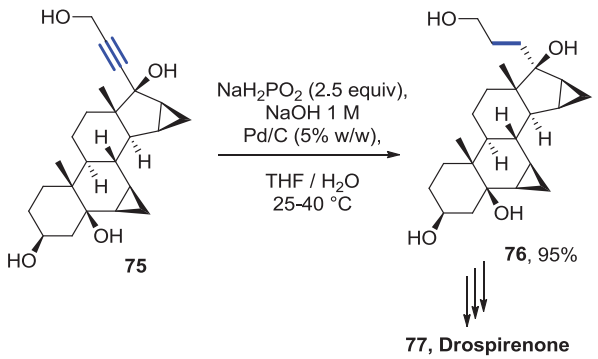


Scheme 21. Reduction of 1-octene catalyzed by homogeneous catalyst

1.3.2. Alkynes reduction

1.3.2.1. To alkanes

A reduction of alkyne **75** into alkane **76** was reported with sodium hypophosphite in the presence of palladium on carbon with 95% yield in a recent patent describing the access to drospirenone **77** (Scheme 22).[102] Drospirenone is a progestin and an active pharmaceutical ingredient of Yasmin® birth control pill.



Scheme 22. Reduction of alkyne to alkane in the synthesis of dropirenone

Alkyne was also reduced to alkane in the presence of aromatic chloride and pyridine in 50% yield as illustrated in Scheme 23.[103]

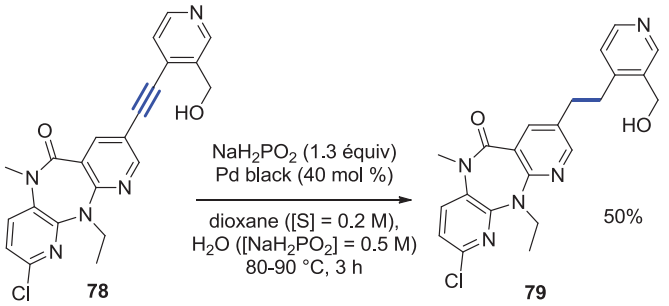
[99] Oliveira, M. C. F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *272*, 225–232.

[100] Oliveira, M. C. F. *Appl. Catal., A* **2007**, *329*, 7–15.

[101] Karpeiskaya, O. A.; Belyi, A. A.; Vol'pin, M. E. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1985**, 34, 1554–1554; Translated from *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1985**, 1693–1693.

[102] Pontiroli, A.; Diulgheroff, N.; Scarpitta, F.; Arosio, R.; Pogialli, A.; Villa, M. Patent WO 2008/137050.

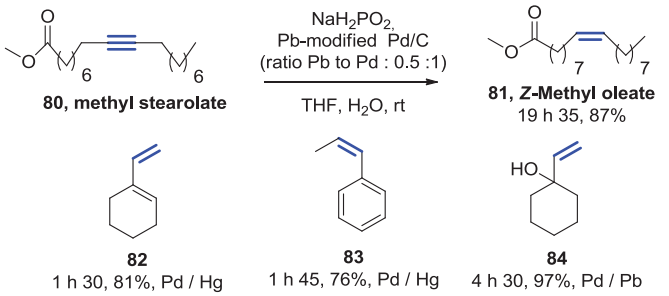
[103] Klunder, J. M.; Hoermann, M. A.; Cywin, C. L.; David, E.; Brickwood, J. R.; Schwartz, R.; Barringer, K. J.; Pauletti, D.; Shih, C.-K.; Erickson, D. A.; Sorge, C. L.; Joseph, D. P.; Hattox, S. E.; Adams, J.; Grob, P. M. *J. Med. Chem.* **1998,** *41,* 2960–2971.



Scheme 23. Reduction of alkyne to alkane selectively

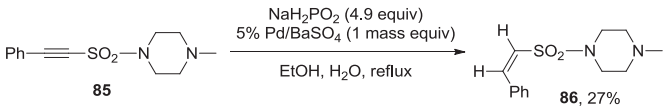
1.3.2.2. To alkenes

Johnstone reported a stereoselective and specific reduction of alkyne to *cis*-alkene with sodium hypophosphite in a water / THF solvent mixture in the presence of palladium on carbon modified with Pb or Hg.[104] Hypophosphite is not simply an alternative to reduction by molecular hydrogen, providing same stereoselective control with modified or poisoned catalysts. Hydrogen donors such as phosphinic acid, phosphinates, phosphorous acid and phosphites were tested. Sodium hypophosphite was the most efficient for the rapid conversion of alkynes into olefins. A screening of catalysts was carried out. Pt, Rh and Ru were found inactive under these conditions. Palladium was very active alone but with no selectivity and a complete reduction in favor of the alkane. The rate of the reduction was too fast to allow the isolation of alkenes in reasonable yields. The combination of lead or mercury with palladium allowed the reduction into olefins. The reaction conditions proved to be chemoselective towards alcohol, ester and double bond (Scheme 24). In a conjugated ene-yne system, only alkyne was reduced without any trace of double bond migration.



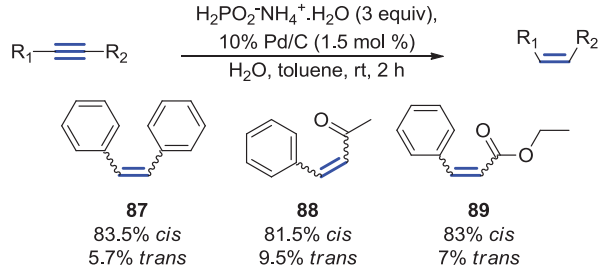
Scheme 24. Selective reduction of alkyne to alkene with Pd/C

Epoxysulfonamides, displaying interesting biological activity as antifilarial agents, were prepared from ethynesulfonamides by hydrogenation under similar conditions than the ones developed by Johnstone (barium sulfate poisoned palladium catalyst) (Scheme 25).[105]



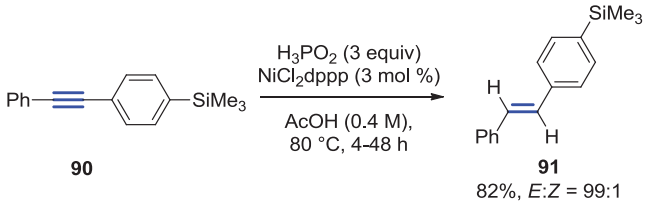
Scheme 25. Ethylenesulfonamide synthesis

Following the seminal work of Johnstone using a modified palladium catalyst, Khai reported the reduction of alkyne to alkene with a commercial Pd/C and ammonium hypophosphite in a water/benzene solvent mixture.[76] Diphenylacetylene was converted into stilbene **87** with high stereoselectivity (83.5% *cis* and 5.7% *trans*) after 2 hours at room temperature. Alkane, the over-reduction product, was isolated with 8% yield. An increase of the reaction time has a negative effect on the selectivity. The reaction needs careful monitoring in order to avoid over reduction. 4-Phenyl-3-butyn-2-one and ethyl phenyl propiolate were reduced with comparable yields and stereoselectivities in respectively **88** and **89** (Schema 26).



Schema 26. Selective alkyne reduction to alkene

Recently, a selective reduction of alkynes to (*E*)-alkenes was reported in the presence of hypophosphorous acid and catalyzed by $NiCl_2$dppp in acetic acid at 80 °C (Scheme 27).[106]



Scheme 27. Reduction of internal alkynes to alkenes by hypophosphorous acid catalyzed by $NiCl_2$dppp

These conditions were efficient on diphenylalkynes providing (*E*)-stilbene in 55-86% with *E*:*Z* selectivity higher than 98:2 and a good chemoselectivity. The chloride, fluoride, ester, ether, boronic acid functions and thiophene nucleus were not reduced. Easily hydrolysable trimethylsilyl **90** was tolerated and afforded the corresponding stilben **91** with 82% yield and *E*:*Z* ratio of 99:2. Aryl-alkyl internal alkyne was converted with 82% yield into the desired (*E*)-alkene. Dialkylalkyne such as dodec-6-yne was reduced in moderate yield (44%) due to a competition reaction of hydratation leading to 6-dodecanone. Terminal alkyne, such as phenylacetylene, was even more sensitive to the hydrolysis affording acetophenone and no alkene. The optimization showed that with homogeneous palladium catalysts ($Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ and $Pd(PPh_3)_4$) the selectivity was in favor of the Z-alkene contrary to nickel catalysts ($NiCl_2(PPh_3)_2$ and $NiCl_2$dppp). The reduction in acetic acid was more efficient than in DMSO, DMF, dioxane, THF, toluene and hexane. The authors showed that an isomerisation of (*Z*)-alkene to (*E*)-alkene occurs under their conditions and the presence of hypophosphorous acid is necessary.

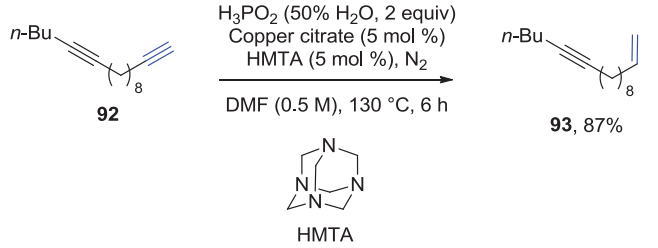
Aromatic and aliphatic terminal alkynes were selectively reduced to alkenes by hypophosphorous acid catalyzed by copper citrate (5 mol %), HMTA (5 mol %) in DMF at 130 °C in high yields.[107] No reduction of ether, fluoride, chloride, bromide, ketone, ester, carboxylic acid and phtalimide were observed. When internal and terminal alkynes were both on the same molecule, the terminal alkynes is selectively reduced. For example, **92** was reduced into **93** with 87% yield (Scheme 28).

[104] Johnstone, R. A. W.; Wilby, A. H. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3667–3670.

[105] Brienne, M.-J.; Varech, D.; Leclerq, M.; Jacques, J.; Radembino, N.; Dessalles, M.-C.; Mahuzier, G.; Gueyouche, C.; Bories, C.; Loiseau, P.; Gayral, P. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 2232–2239.

[106] Chen, T.; Xiao, J.; Zhou, Y.; Yin, S.; Han, L. B. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *749*, 51–54.

[107] Cao, H.; Chen, T.; Zhou, Y.; Han, D.; Yin, S.-F.; Han, L.-B. *Adv. Synth. Cat.* **2014**, *356*, 765–769.



Scheme 28. Reduction of terminal alkynes to alkenes by hypophosphorous acid catalyzed by copper

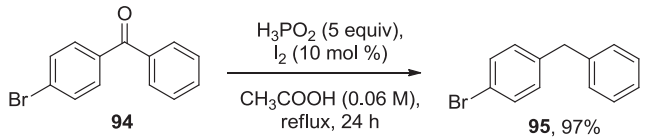
In both cases, the supposed mechanism goes through a hydrometalation followed by a reduction of the metal (II) to metal (0) by hypophosphorous acid.

1.4. Reduction of C-Heteroatom multiple bonds

1.4.1. Reduction of carbonyls

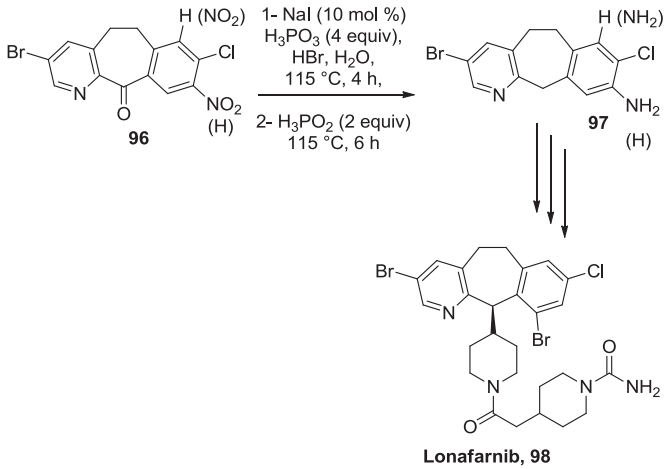
1.4.1.1. Reduction of carbonyls without metal

Phosphinic acid with a catalytic quantity of I_2 in acetic acid reduces diarylketones to methylenes in good yields and acetophenone with only 11% yield to ethylbenzene (Scheme 29).[108] One of the main advantage of this method is the tolerance towards aromatic halide. *p*-bromodiarylketone **94** is reduced to the corresponding methylene **95** with 97% yield. In fact, classical method to reduce ketones to alkanes induces halide reduction. Phenols are well tolerated while double bonds are partially reduced.



Scheme 29. Reduction of carbonyls to methylene with H_3PO_2 / I_2

Another protocol uses NaI as iodine source in HBr / water solvent.[109] These very strong acidic conditions have been applied to the key step of the synthesis of potential anticancer agent Lonafarnib **98**. Both aromatic nitro and diarylketone were reduced selectively without chloride and bromide reduction and iodine exchange (Scheme 30).



Scheme 30. Key reduction step using H_3PO_3 / H_3PO_2 / NaI in Lonafarnib synthesis

Benzhydrols are reduced as well by HI (I_2 / hypophosphorous acid) at lower temperature than diarylketones.[110] Other sources of iodine have been used with hypophosphorous acid such as HI[111] and NaI.[112] This method has been used for the aromatization of high conjugated benzhydrols.[113,114]

Recently, sodium hypophosphite has been used for the reduction of graphene oxide composed of oxygenated functions such as carboxylic acids, epoxides, alcohols and ethers to

[108] Hicks, L. D.; Han, J. K.; Fry, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7817–7820.

[109] Wu, G. G.; Chen, F. X.; LaFrance, D.; Liu, Z.; Greene, S. G.; Wong, Y.-S.; Xie, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5220–5223.

[110] a) Gordon, P. E.; Fry, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 831–833; b) Gordon, P. E.; Fry, A. J.; Hicks, L. D. *Arkivoc* **2005**, *4*, 393–400.

[111] Gregorovich, B. V.; MacDonald, S. F. U.S. Patent 4070366, 1978.

[112] Milne, J. E.; Storz, T.; Colyer, J. T.; Thiel, O. R.; Seran, M. D.; Larsen, R. D.; Murry, J. A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9519–9524.

[113] a) Smet, M.; Shukla, R.; Fülöp, L.; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2769–2773; b) Smet, M.; Dehaen, W. *Molecules* **2000**, *5*, 620–628; c) Vets, N.; Diliën, H.; Toppet, S.; Dehaen, W. *Synlett* **2006**, 1359–1362; c) Kaur, I.; Jia, W.; Kopreski, R. P.; Selvarasah, S.; Dokmeci, M. R.; Pramanik, C.; McGruer, N. E.; Miller, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16274–16286; d) Miao, S.; Appleton, A. L.; Berger, N.; Barlow, S.; Marder, S. R.; Hardcastle, K. I.; Bunz, U. H. F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4990–4993; e) Y.-F. Lim, Y. Shu, S. R. Parkin, J. E. Anthony, G. G. Malliaras, *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 3049–3056; f) Zhang, H.; Zhang, X.; Zhang, B.; Yang, W. *Mater. Lett.* **2009**, *63*, 2503–2506; g) Kitazawa, K.; Kochi, T.; Sato, M.; Kakiuchi, F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1951–1954; h) Appleton, A. L.; Miao, S.; Brombosz, S. M.; Berger, N. J.; Barlow, S.; Marder, S. R.; Lawrence, B. M.; Hardcastle, K. I.; Bunz, U. H. F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5222–5225; i) Jo, W. J.; Kim, K.-H.; No, H. C.; Shin, D.-Y.; Oh, S.-J.; Son, J.-H.; Kim, Y.-H.; Cho, Y.-K.; Zhao, Q.-H.; Lee, K.-H.; Oh, H.-Y.; Kwon, S.-K. *Synth. Met.* **2009**, *159*, 1359–1364; j) Zhang, X.; Jiang, X.; Luo, J.; Chi, C.; Chen, H.; Wu, J. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 464–468; k) Zhang, J.; Chen, Z.; Fu, W.; Xie, P.; Li, Z.; Yan, S.; Zhang, R. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2010**, *48*, 2491–2497; l) Chen, H.-Y.; Chen, C.-T.; Chen, C.-T. *Macromolecules* **2010**, *43*, 3613–3623; m) Barve, K. A.; Raut, S. S.; Mishra, A. V.; Patil, V. R. *J. Appl. Polym. Sci.* **2011**, *122*, 3483–3492; n) Song, H. J.; Lee, J. Y.; Song, I. S.; Moon, D. K.; Haw, J. R. *J. Ind. Eng. Chem.* **2011**, *17*, 352–357; o) Shih, H.-M.; Lin, C.-J.; Tseng, S.-R.; Lin, C.-H.; Hsu, C.-S. *Macromol. Chem. Phys.* **2011**, *212*, 1100–1108; p) Reddy, M. A.; Mallesham, G.; Thomas, A.; K. Srinivas, Rao, V. J.; Bhanuprakash, K.; Giribabu, L.; Grover, R.; Kumar, A.; Kamalasanan, M. N.; Srivastava, R. *Synth. Met.* **2011**,*161*, 869–880; q) Sun, J.; Lai, H.; Zhong, H.; Fang, Q. *Thin Solid Films* **2011**, *519*, 7772–7778; r) Goto, K.; Yamaguchi, R.; Hiroto, S.; Ueno, H.; Kawai, T.; Shinokubo, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10333–10336; s) Shin, M.-G.; Kim, S. O.; Park, H. T.; Park, S. J.; Yu, H. S.; Kim, Y.-H.; Kwon, S.-K. *Dyes Pigm.* **2012**, *92*, 1075–1082; t) Park, H.; Lee, J.; Kang, I.; Chu, H. Y.; Lee, J.-I.; Kwon, S.-K.; Kim, Y.-H. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 2695-2700; u) Chen, Y.-H.; Lin, S.-L.; Chang, Y.-C.; Chen, Y.-C.; Lin, J.-T.; Lee, R.-H.; Kuo , W.-J.; Jeng, R.-J. *Organic Electronics* **2012**, *13*, 43–52; v) Fujiwara, Y.; Ozawa, R.; Onuma, D.; Suzuki, K.; Yoza, K.; Kobayashi, K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2206−2212.

[114] a) Kim, H.-Y.; S.-G. Yang, Shin, J. –H.; Lee, C.-H.; Ko, H.-J. EP 1 925 618, 2007; b) Ushikubo, T.; Seo, S. EP 2 031 036, 2009; c) Takahiro, U.; Seo, S. EP 2 051 310, 2009; d) Kim, C. S.; Cho, Y. J.; Kwon, H. J. Kim, B. O.; Kim, S. M., Yoon, S. S. EP 2 096 108, 2009; e) Kim, B. O.; Kim, S. M.; Yoon, S. S. EP 2 100 940, 2009; f) Lee, S. Y.; Cho, Y. J.; Kwon, H. J.; Kim, B. O.; Kim, S. M.; Yoon, S. S. EP 2 103 666, 2009; g) Kawakami, S.; Ohsawa, N.; Seo, S. EP 2 112 212, 2009; h) Bae, J.-S.; Lee, D.-H.; Lee, D.-W.; Jang, J.-G. WO 2007/011170; i) Kim, J.-E.; Lee, J.-C.; Jang, H.-Y.; Park, T.-Y.; Hong, S.-K; Jang, J.-G.; Park, J.-K.; Nam, H.; Kim, K.-K.; Kim, Y.-H. WO 2008/013399; j) Shin, H. N.; Kim, C. S.; Cho, Y. J.; Kwon, H. J.; Kim, B. O.; Kim, S. M.; Yoon, S. S. WO 2009/011509; k) Kim, C. S.; Shin, H. N.; Cho, Y. J. Kwon, H. J.; Kim, B. O.; Kim, S. M.; Yoon, S. S. WO 2010/064871; l) Pillow, J.; Humphries, M.; King. S. WO 2012/052704; m) Wang, C.-S.; Mitchell, W.; D'Lavari, M.; Tierney, S. WO 2012/100900; n) Wang, C.-S.; Mitchell, W.; D'Lavari, M.; Tierney, S. WO 2012/123058.

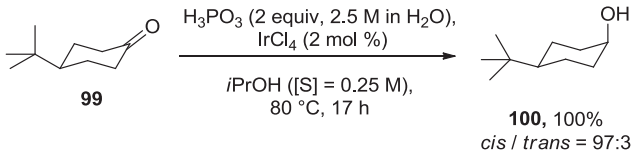
graphene.[115] The reaction is carried out in basic conditions (pH = 11) or in acidic conditions using hydrochloric acid or sulfuric acid in the presence of catalytic amount of sulphur dioxide.

1.4.1.2. Reduction of carbonyls with metal

With a catalytic amount of metal, carbonyls were reduced either in alcohols or in alkanes according to the metal used and the structure of the substrate to reduce. Carbonyls were reduced selectively in alcohols by hypophosphites in the presence of iridium[116] and ruthenium.[117] The selectivity with palladium depends on reaction conditions.

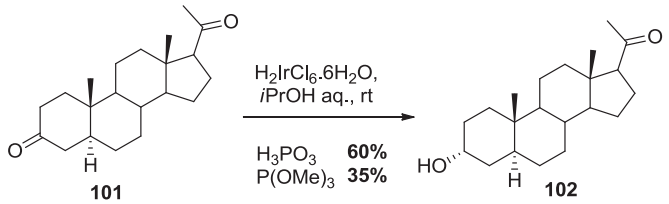
Reduction catalyzed by Ir, Rh and Ru salts or complexes

Phosphite esters, phosphorous acid or hypophosphorous acid reduce carbonyls with iridium chloride in aqueous isopropanol (Scheme 31).[116] This method also called the Henbest reduction allows the reduction of cyclic ketones with good diastereoselectivity to the thermodynamically unfavored axial alcohols. For example, 4-*tert*-butylcyclohexanone **99** was reduced into the alcohol **100** with 100% yield and a *cis*/*trans* ratio of 97:3. Nonadecan-2-one is only reduced in 27% under the same conditions and benzophenone is unreactive. The reaction is also sensitive to steric hindrance.



Scheme 31. Reduction of 4-*tert*-butylcyclohexanone by phosphorous acid / iridium chloride

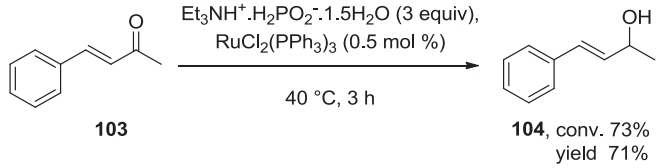
The selectivity for cyclic ketones reduction was applied to the synthesis of steroids due to an excellent stereo- and chemoselectivity. Only the cyclic ketone was reduced and the main product is the axial alcohol.[116b,118] The reaction tolerates amide and amine functionnalities.[118b] The use of phosphorous acid instead of trimethylphosphite increases the yield from 35 to 60% (Scheme 32).[118a]



Scheme 32. Application of Henbest reduction to steroid synthesis

In 1970, a study has shown that the addition of acetic acid decreases the reaction rate while NaOH induces a 3-fold increase in the reaction rate. Iridium catalyst can be replaced by the Wilkinson's catalyst. Yields are comparable to iridium catalyst with better stereospecificities and regioselectivities.[119]

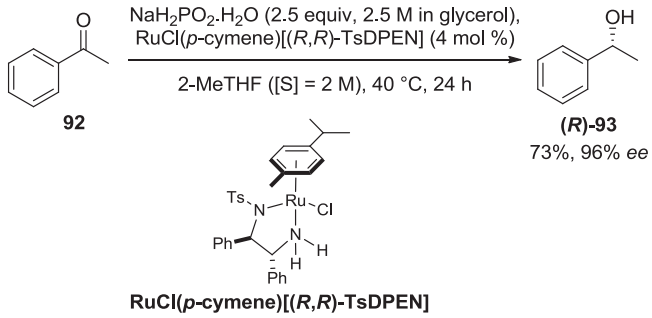
Khai and Arcelli developed a reduction of ketones catalyzed by $RuCl_2(PPh_3)_3$ (1 mol%) in the presence of triethylammonium hypophosphite ($NEt_3H_3PO_2$) both as solvent and reducing agent at room temperature for 24 h.[117a] Under these conditions aromatic and aliphatic ketones are reduced in good yields (81-94%) with a good chemoselectivity. Aromatic nitro derivatives, halides, alkenes, nitriles and esters are not reduced. The deactivation of $RuCl_2(PPh_3)_3$ catalyst was noticed and subsequently resolved by supporting $RuCl_2(PPh_3)_3$ on carbon.[117b] A good stereoselectivity was obtained on cyclic ketones giving generally the axial alcohol as main product. In the case of benzylideneacetone, the ketone reduction prevailed over the reduction of the double bond (Scheme 33). The reduction of chalcone led to the allylic alcohol (20% yield) as well as the saturated ketone with 40% yield.



Scheme 33. Reduction of benzylideneacetone by triethylammonium hypophosphite catalyzed by the $RuCl_2(PPh_3)_3$

The enantioselective reduction by $NEt_3H_3PO_2$ catalyzed by ruthenium BINAP was carried out on ethyl 4-chloroacetoacetate to 3-hydroxy-4-chlorobutyrate with almost quantitative yield and 38% *ee*.[117b]

Recently, reduction under biphasic conditions using sodium hypophosphite as reducing agent instead of triethylamine / phosphinic acid has been described. $[RuCl_2(p\text{-cymene})]_2$ in association with bipyridine catalyses the reduction of aliphatic and aromatic ketones with a good chemoselectivity. An enantioselective version was developed with RuCl(*p*-cymene)-TsDPEN in a biphasic solvent mixture of glycerol / 2-MeTHF (Scheme 34). This solvent mixture was important to reach high conversion and enantioselectivity. The enantioselectivities are generally good on aromatic and heteroaromatic ketones (67-97% *ee*) but only poor *ee* were obtained with aliphatic ketones.[120]



Scheme 34. Enantioselective reduction of ketone with RuCl(*p*-cymene)-TsDPEN

Reduction catalyzed by palladium

Sodium hypophosphite in the presence of palladium on carbon and a stoichiometric quantity of potassium carbonate reduces

[115] a) Lipinska, L.; Jagiello, J.; Kozinski, R.; Batijewski, R.; Najdeker, E. European Patent 2 653 445, 2013; b) Danilov, M. O.; Slobodyanyuk, I. A.; Rusetskii, I. A.; Kolbasov, G. Ya. *Russ. J. Appl. Chem.* **2013**, *86*, 858–862; c) Danilov, M. O.; Slobodyanyuk, I. A.; Rusetskii, I. A.; Kolbasov, G. Y. *J. Nanostruct. Chem.* **2013**, *3*, 49–55; d) Wang, X.; Xing, W.; Yu, B.; Feng, X.; Song, L.; Hu, Y. *J. Mater. Chem. C* **2013**, *1*, 690–694.

[116] a) Haddad, Y. M. Y.; Henbest, H. B.; Husbands, J.; Mitchell, T. R. B. *Proc. Chem. Soc.* **1964**, 361-361; b) Browne, P. A.; Kirk, D. N. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 1653–1659; c) Henbest, H. B.; Mitchell T. R. B. *J. Chem. Soc. C* **1970**, 785–791.

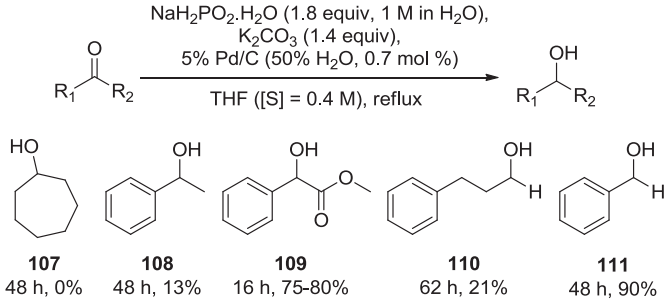
[117] a) Khai, B. T.; Arcelli, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 949–953; b) Khai, B. T.; Arcelli, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6599–6602.

[118] a) Campos Neves, A. S.; Sá e Meio, M. L.; Moreno, M. J. S. M.; Tavares da Silva, E. J.; Salvador, J. A. R.; da Costa, S. P.; Martins, R. M. L. M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3255–3264; b) Kasal, A.; Matyáš, L.; BudĕšínskÝ, Milosš *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2269–2278; c) Slavíková, B.; Bujons, J.; Matyáš, L.; Vidal, M.; Babot, Z.; Krištofiková, Z.; Suñol, C.; Kasal, A. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2323–2336.

[119] Orr, J. C.; Mersereau, M.; Sanford, A. *J. Chem. Soc. D.* **1970**, 162–163.

[120] Guyon, C.; Métay, E.; Duguet, N.; Lemaire, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5439–5444.

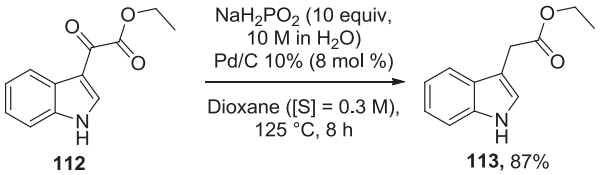
benzaldehyde and methyl benzoylformate to the corresponding alcohols **111** and **109** with good yields (Scheme 35).[68] Acetophenone and aliphatic aldehydes are poorly converted after several days of reflux and aliphatic ketones are unreactive.



Scheme 35. Reduction of carbonyls by sodium hypophosphite catalyzed by Pd/C in the presence of a base

Reduction with sodium hypophosphite / palladium on carbon in the absence of base in a biphasic solvent mixture toluene / water, leads to a mixture of the corresponding alcohol and alkane.[121]

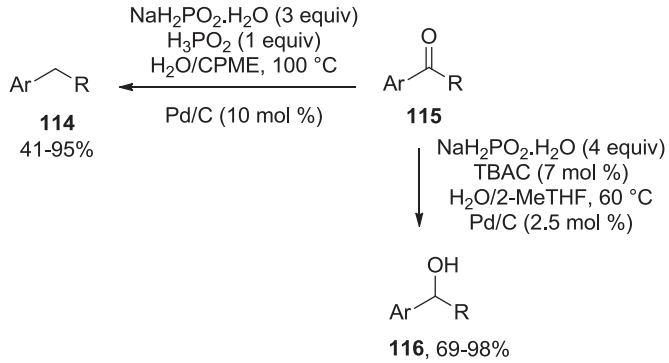
With palladium on carbon, the deoxygenation is favored on glyoxylic esters of indoles and pyrroles to the corresponding acetates (Scheme 36).[122] The use of dioxane as solvent gives better yields than 2-methyl-1-propanol. The major side product is the intermediate alcohol. The reaction is limitated to activated ketoester and ketoamide bearing an electron rich aromatic. Otherwise, the ketone is selectively reduced to the corresponding alcohol.



Scheme 36. Reduction of glyoxylic ester of indoles into the corresponding acetates

These conditions were applied to the synthesis of potentially biologically active molecules bearing indole and pyrrole ring.[123] Protic functions such as phenol and amide does not inhibit the reaction and benzyl protecting group is not reduced.

General conditions to selectively reduce aromatic ketones to either alcohols or alkanes were developed using hypophosphites with palladium on carbon (Scheme 37).[124] Compared to the previous conditions described with the same system (Pd/C, NaH_2PO_2), the scope was broadened allowing the reduction of unactivated aromatic ketones. Aliphatic ketones remain unreactive. The conditions tolerate the presence of ester, CF_3 and OMe. Protic functions such as OH, NH_2 and CO_2H did not inhibit the reaction. Other functions such as alkene, halide aromatic nitrile and nitro are partially or completely reduced.

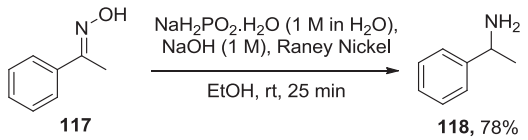


Scheme 37. Selective reduction of ketones to either alcohols or alkanes

The key parameters for the selectivity towards alkanes are the use of acid conditions, hydrophobic solvent, high palladium loading and high temperature. Selectivity to the alcohol was reached using a phase transfer catalyst (TBAC 7 mol %), a palladium loading of 2.5 mol % and 10 mol % for the deoxygenation, the absence of phosphinic acid and a moderate temperature of 60 °C.

1.4.2. Oximes

Staskun reported in 1966 the reduction of oximes to amines by sodium hypophosphite monohydrate in the presence of Raney nickel and sodium hydroxide in ethanol (Scheme 38).[125]



Scheme 38. Oxime reduction

These conditions allowed the formation of the corresponding amines with moderate to good yields even in the presence of bromine substituent (52-89%). In this paper, the author also reported the deoximation to the carbonyl compound when the oxime was heated at reflux in alkaline solution with Raney nickel.

1.4.3. Nitriles

Among the unsaturated functions, nitriles can be reduced into amines or in aldehydes by the hydrolysis of the intermediate imine. The reduction, in classical conditions under hydrogenation or with hydrides, generally affords the amine. The access to the aldehyde is more difficult as the intermediate imine is more reactive than the nitrile. They require generally to work at very low temperature. However, the reaction with hypophosphites leads mainly to the formation of aldehydes. The reduction into amine was mentioned as the result of the formation of an unwanted product observed by Johnstone during the cleavage of aromatic ethers with sodium hypophosphite and palladium on charcoal.[126] To our knowledge only an example of application

[121] Brigas, A. F.; Fonseca, C. S. C.; Johnstone, R. A. W. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *246*, 100–108.

[122] Demopoulos, V. J. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2585–2594.

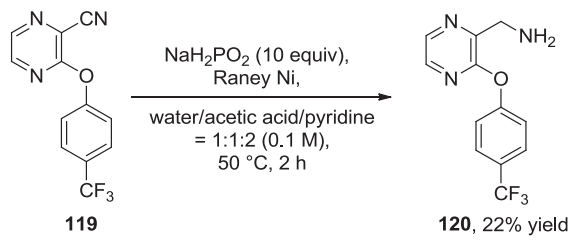
[123] a) Al-awar, R. S.; Ray, J. E.; Hecker, K. A.; Huang, J.; Waid, P. P.; Shih, C.; Brooks, H. B.; Spencer, C. D.; Watkins, S. A.; Patel, B. R.; Stamm, N. B.; Ogg, C. A.; Schultz, R. M.; Considine, E. L.; Faul, M. M.; Sullivan, K. A.; Kolis, S. P.; Grutsch, J. L.; Joseph, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3217–3220 and 3925–3928; b) Kai, K.; Horita, J.; Wakasa, K.; Miyagawa, H. *Phytochemistry* **2007**, *68*, 1651–1663; c) Villarreal, C.; Martínez, R. *Synthesis* **2010**, 3346–3352; d) Elder, A.; Harriman, G.; Leit, S.; Li, J.; Sard, H.; Zhang, Y.; Wilson, D. WO 2011/019738, p. 150; (e) Altmann, E.; Hommel, U.; Lorthiois, E. L. J.; Maibaum, J. K.; Ostermann, N.; Quancard, J.; Randl, S. A.; Simic, O.; Vulpetti, A.; Rogel, O.; WO 2012/093101.

[124] Guyon, C.; Baron, M.; Lemaire, M.; Popowycz, F.; Métay, E. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2088–2095.

[125] Staskun, B.; van Es, T. *J. Chem. Soc.* **1966**, 531–532.

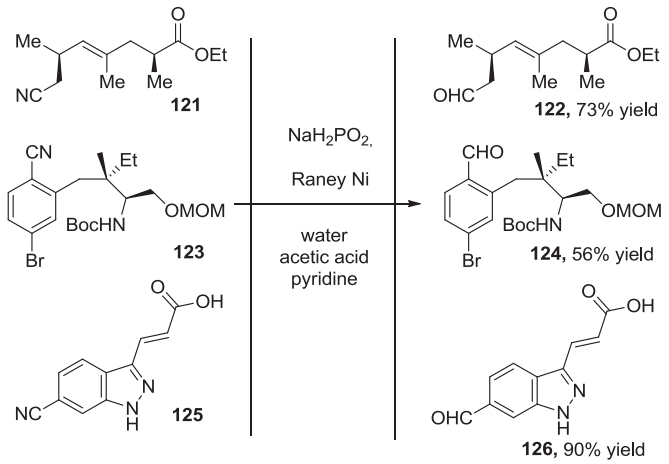
[126] Hussey, B. J.; Johnstone, R. A.; Entwistle, J. D. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3775–3781.

described the reduction of nitrile into amine with a moderate yield (Scheme 39).[127]



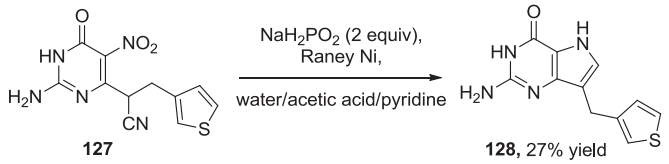
Scheme 39. Nitrile reduction into amine

By contrast, the utilization of hypophosphites was studied for the reduction of nitriles into aldehydes. In the sixties, Staskun was the first to report this transformation with hypophosphites and Raney nickel as catalyst in a water-acetic acid-pyridine mixture (Scheme 40).[128] These conditions were widely applied to the reduction of aliphatic,[129] aromatic,[130] and heteroaromatic[131] nitriles. As an example, Gosh has used these conditions to reach the compound **122**, intermediate in the total synthesis of the Jasplakinolide, isolated from marine sponge and prepared for their interesting biological properties.[132] A good representation, of the chemoselectivity of this reaction, is the reduction of compound **123** into **124**. No dehalogenation was observed and the presence of proton source did not affect the yield.[133] Moreover the reduction could be performed with heteroaromatic ring.[134]



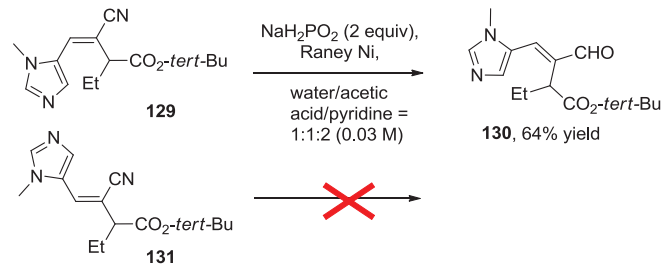
Scheme 40. Reduction of nitriles into aldehydes

This seminal work is one of the most used reduction method using hypophosphites and a method of choice for this transformation. Its applications were reported by Staskun until 2008.[135] In a general manner, this reaction is efficient as modest to good yield are obtained. The reaction could be performed in the presence of a double bond, an alcohol, an ester, an amide, an amine, a sulfoxide or a carboxylic acid. Only nitro are reduced under these conditions. This singular reactivity was exploited by Hicks to directly form a pyrrole ring (Scheme 41).[136]



Scheme 41. Tandem reduction

However, this reduction is very sensitive to steric hindrance. In fact, in the study of the synthesis of Pilocarpine, Rapoport reported the lack of reactivity of the (*Z*)-*tert*-butyl-3-cyano-2-ethyl-4-(1-methyl-5-imidazolyl)-3-butenoate **131** in comparison with the *E* isomer **131** which is efficiently reduced into compound **130** (Scheme 42).[137]



[127] Adam, M. D.; Andrews, M. D.; Gymer, G. E.; Hepworth, D.; Howard, H. R.; Middleton, D. S.; Stobie, A. WO 02/0836430.

[128] Backeberg, O. G.; Staskun, B. *J. Chem. Soc.* **1962**, 3961–3963.

[129] a) Amat, M.; Bassas, O.; Canto, M.; Llor, N.; Santos, M. M.; Bosch J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7693–7702; b) Zhu, K.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4652–4655; c) Robinson, A.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6673–6675; d) Cui, P. H.; Rawling, T.; Bourget, K.; Kim, T.; Duke, C. C.; Doddareddy, M. R.; Hibbs, D. E.; Zhou, F.; Tattam, B. N.; Petrovic, N.; Murray, M. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7163−7172; e) Kuhn, C.; Skaltsounis, L.; Monneret, C.; Florent, J.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2585–2595; f) Alcaraz, L.; Bailey, A.; Kindon, N. WO 2011/012896; g) Balog, J. A.; Corte, J. R.; Fura, A.; Giese, S.; Hanson, R. L.; Li, W.; Misra, R.; Mitt, T.; Patel, R. N.; Pickering, D. A.; Rampulla, R. A.; Roberge, J.; Salvati, M. E.; Spergel, S. H.; Xiao, H.-Y.; WO 2003/062241; h) Shirai, J.; Yoshikawa, T.; Sugiyama, H. WO 2007/089031.

[130] a) East, S. P.; Shao, F.; Williams, L.; Joullié, M. M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13371–13390; b) Rokach, J. EP Patent 013 853 2, 1985; c) Chen, H.-H.; May, J. A.; Severns, B. S. U.S. Patent 6 696 476, 2004; d) Billek, G.; Kindl, H.; Schimpl, A.; Schmook, F. P. *J. Labelled Compd.* **1969**, *5*, 3–7; e) Mcinally, T.; Mochel, T.; Hasegawa, F.; Hori, S. WO 2012/066336; f) Metz, W. A.; Ding, F.-X. WO 2006/023467.

[131] a) Shimizu, M.; Takahashi, A.; Kawai, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3585–3587; b) veale, C. A.; Damewood, J. R.; Steelman, G. B.; Bryant, C.; Gomes, B.; Williams, J. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 86–97; c) Mannhold, R.; Cruciani, G.; Lemoine, H.; Derix, A.; Weichel, C.; Clementi, M. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 981–991; d) Lazo, J. S.; Nunes, R.; Skoko, J. J.; Queiroz de Oliveira, P. E.; Vogt, A.; Wipf, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5643–5650; e) Passannanti, S.; Paternostro, M. P.; Piozzi, F.; Savona, G. *J. Heterocyclic. Chem.* **1977**, *14*, 103–106; f) Troxler, F.; Harnisch, A.; Bormann, G.; Seemann, F.; Szabo, L. *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1616–1628; g) Kaspersen, F. M.; van Rooij, F. A. M.; Sperling, R. G. M.; Wieringa, J; H. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1989**, 1055–1068; h) Sampson, P. B.; Liu, Y.; Li, S.-W.; Forrest, B. T.; Pauls, H. W.; Edwards, L. G., Feher, M.; Patel, N. K. B.; Laufer, R.; Pan, G. WO 2011/123946; i) Sampson, P. B.; Li, S.-W.; Liu, Y.; Pauls, H. W.; Edwards, L. G., Forrest, B. T.; Feher, M.; Patel, N. K. B.; Laufer, R.; Pan, G. WO 2010/115279; j) Kazmierski, W. M.; Chong, P. Y. WO 2009/075960; k) Van eis, M. Von Matt, P.; Wagner, J. WO 2008/074752; l) Cudahy, M. M.; Herrinton, P. M.; Nair, S. K.; Perrault, W. R.; Shnute, M. E.; Tanis, S. P. WO 2003/059911; m) Gerspacher, M.; Weiler, S. WO 2005/068433; n) Van eis, M., Von Matt, P.; Wagner, J.; Evenou, J.-P. WO 2005/068454 and WO 2005/068455 and WO 2007/006533; o) Muneaux, Y.; Jegham, S.; Bourrie, B.; Casellas, P.; Ciapetti, P.; Derocq, J.-M.; Wermuth, C.-G. WO 2007/045758; p) Allen, D.; Ameriks, M. K.; Axe, F. U.; Burdett, M.; Cai, H.; Choong, I.; Edwards, J. P.; Lew, W.; Meduna, S. P. WO 2008/100620 and WO 2008/100635.

[132] Ghosh, A. K.; Moon, D. K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2425–2427.

[133] Cao, B.; Park, H.; Joullie, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 520–521.

[134] Pauls, H.; Forrest, B.; Laufer, R.; Feher, M.; Sampson, P.; Pan, G. WO 2009/079767.

[135] Staskun, B.; Van Es, T. *S. Afr. J. Chem.* **2008**, *61*, 114–156.

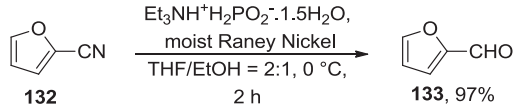
[136] Hicks, J. L. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1995**, *36*, 1029–1035.

[137] Compagnone, R. S.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1713–1719.

Scheme 42. Limitations

The final treatment of this reduction could be modified in order to avoid the formation of by-products. Moffatt developed in 1973 the use of *N,N'*-diphenylethylenediamine specifically with sugar chemistry to avoid the formation of furan derivatives.[138] In the same idea, when tosylhydrazine was added in the reaction mixture the corresponding tosylhydrazone was isolated.[139] Hoye described the reductive amination of a nitrile with a chiral amine by performing the reaction under hydrogen.[140]

Another source of hypophosphite, $Et_3NH_3PO_2$, was employed by Khai and Arcelli in 1989.[141] The main advantage of using this reactant is its solubility in organic solvents contrary to sodium hypophosphite. The reactions were performed in a mixture of THF/ethanol in a glass bath in the presence of Raney nickel (Scheme 43).

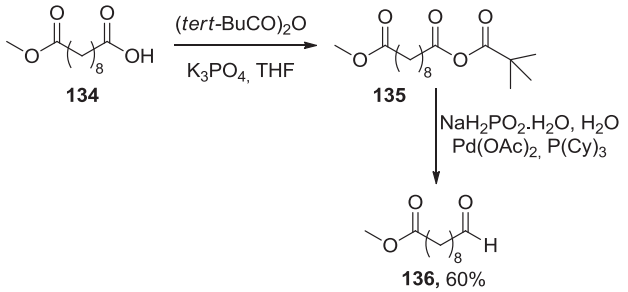


Scheme 43. Reduction of nitrile to aldehyde with $NEt_3H_3PO_2$

Under the developed conditions esters, ketones and aldehydes were not reduced however nitro derivatives and oximes were reduced.

1.4.4. Reduction of carboxylic acid derivatives

Gooßen and Ghosh reported the reduction by sodium hypophosphite of carboxylic acids into aldehydes through the reduction of mixed anhydrides.[142] The reaction involves a catalyst generated *in situ* from palladium acetate and tricyclohexylphosphine, as well as pivalic anhydride, six equivalents of water and potassium phosphate as a base (Scheme 44). In this case, hypophosphorous acid, potassium and calcium hypophosphite are less efficient than sodium hypophosphite.



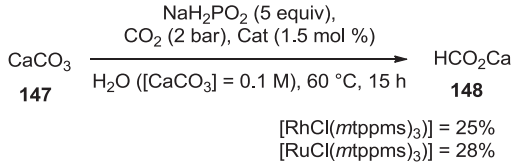
Scheme 44. Carboxylic acids reduction to aldehydes *via* a mixed anhydride

The reaction can be applied to either aromatic or aliphatic carboxylic acids. Good selectivity was observed with no reduction of ketones, esters, nitriles, methylethers, amides and conjugated double bonds.

1.4.5. Reduction of calcium carbonate under CO_2 pressure

Sodium hypophosphite has been reported in the reduction of calcium carbonate under CO_2 pressure (2 bar) catalyzed by Rh(I) and Ru(II) complexes of monosulfonated triphenylphosphine ($RhCl(mtppms)_3$ and $RuCl(mtppms)_3$) at 60 °C for 15 h (Scheme 45).[143]

These catalysts are well known to decompose formates. Hence the quantity of formate observed is in equilibrium between the formation and the decomposition of the formate. The authors observed a maximum of formation of formate for a pressure of 3 bar of CO_2.



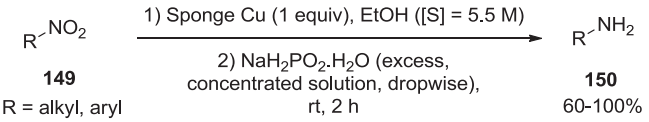
Scheme 45. Reduction of calcium carbonate in the presence of sodium hypophosphite under CO_2 pressure.

1.5. Reduction of other functional groups

1.5.1. Reduction of nitro derivatives

1.5.1.1. Amine synthesis

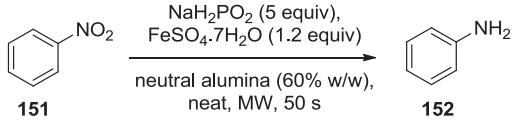
To the best of our knowledge, Mailhe and Murat[144] were the first to report the reduction of the nitro group in the presence of sodium hypophosphite and copper (Scheme 46). The authors reported the formation of copper under a sponge form, also called Wurtz hydride, obtained *in situ* by the reaction between sodium hypophosphite and copper sulfate.



Scheme 46. Reduction of nitro by copper and sodium hypophosphite

These conditions allowed the preparation of alkyl amines and aryl amines. The halides were not reduced and phenol did not impair the reaction.

A recent study was done by Meshram in 2000.[145] He reported the solvent free reduction of aromatic nitro in the presence of hypophosphite and stoichiometric quantity of iron sulfate under microwave irradiation (Scheme 47).



Scheme 47. Reduction of aniline with sodium hypophosphite in the presence of iron

The main advantage of the developed conditions is the chemoselectivity: halide, nitrile, ketone, amide, carboxylic acid,

[138] a) Albrecht, H. P.; Repke, D. B.; Moffatt, J. G. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1836–1840; b) Dettinger, H. M.; Kurz, G.; Lehmann, J.; *Carbohydr. Res.* **1979**, *74*, 301–307; c) Clemens, R. T.; Jennings, M. P. *Chem. Commun.*, **2006**, 2720–2721.

[139] a) Tóth, M.; Somsák, L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2723–2725; b) Tóth, M., Somsák, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2001**, 942–943; c) Tóth, M.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 1319–1325; d) Tóth, M.; Kövér, K. E.; Bényei, A.; Somsák, L. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4039–4046; e) Tóth, M.; Kun, S.; Bokor, E. Bentifa, M.; Tallec, G.; Vidal, S.; Dosca, T.; Gergely, P.; Somsák, L.; Praly, J.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4773–4785.

[140] a) Hoye, T. R.; Chen, M.; Hoang, B.; Mi, L.; Priest, O. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7184–7201; b) Hauel, N.; Ceci, A.; Doods, H.; Konetzki, I.; Mack, J.; Priepke, H.; Schuler-Metz, A.; Walter, R.; Wiedenmayer, D. US 2010/0240669.

[141] Khai, B. T.; Arcelli, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 949–953.

[142] Goossen, L. J.; Ghosh, K. *Chem. Comm.* **2002**, 836–837.

[143] Jószai, I.; Joó, F. *React. Kinet. Catal. Lett.* **2007**, *91*, 361–368.

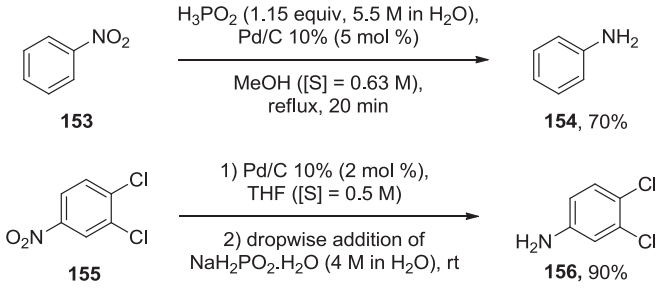
[144] Mailhe, M. A.; Murat, *Bull. Chem. Soc. Fr.* **1910**, *7*, 952–956.

[145] Meshram, H. M.; Ganesh, Y. S. S.; Chandra Sekhar, K.; Yadav, J. S. *Synlett* **2000**, 993–994.

aniline and phenol are tolerated and are not reduced. However, even if the price and the toxicity of iron sulfate are low, it is used in stoichiometric amount.

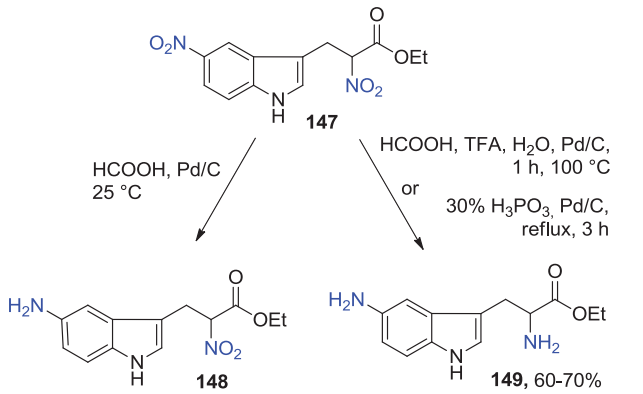
Until now, to reduce nitro in amines the main used metal is palladium, which is more efficient than platinum or rhodium with phosphonic acid, phosphorous acid.[146]

Johnstone reported the use of palladium on charcoal with hypophosphite derivatives. Hypophosphorous acid can be employed in methanol or sodium hypophosphite in THF. The chemoselectivity is good, the presence of acidic proton does not affect the conversion and no dehalogenation was observed (Scheme 48).



Scheme 48. Nitro aromatic reduction catalyzed by Pd/C

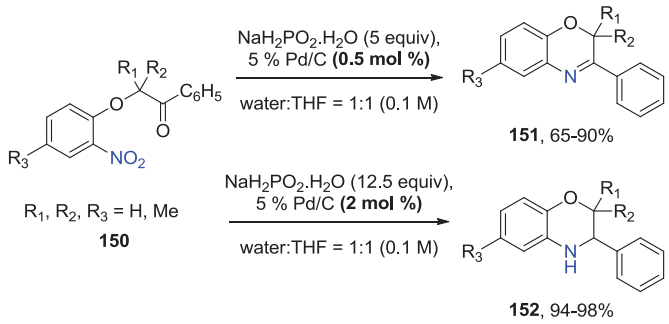
The interest of this method was illustrated by the same author through the reduction of dinitrotryptophan **147** (Scheme 49).[147] While classical reduction conditions afforded a complex mixture, the reduction of compound **147** performed in phosphorous acid with Pd/C was efficient affording **149** in 60-70% yield.



Scheme 49. Nitro aromatic reduction catalyzed by Pd/C

The Johnstone conditions were applied for the reduction of different targets a base has to be added for example.[148]

Under the developed conditions depending on the quantity of the catalyst the imine formed after reduction of the nitro group could be reduced with high yields (Scheme 50).[149]

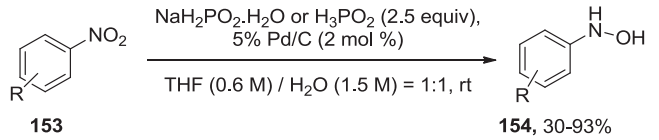


Scheme 50. Nitro aromatic reduction catalyzed by Pd/C

Recently, similar conditions were developed to efficiently reduce aliphatic nitro groups to amines in order to prepare non-natural tryptamines derivatives.[150] A biphasic solvent system (2-MeTHF/H_2O) in a mixture of sodium hypophosphite / phosphinic acid with palladium were found to be very efficient including for the reduction of aromatic nitro.

1.5.1.2. Hydroxylamine synthesis and Bamberger rearrangement

Johnstone in 1978 reported the reduction of aromatic nitro to hydroxylamine with phosphinic acid or its sodium salt with a palladium on charcoal or rhodium catalyst in a two-phase solvent system, THF/water (Scheme 51).[151]



Scheme 51. Reduction of aromatic nitro to hydroxylamine

These conditions were selective to the formation of hydroxylamine[152] except when the aromatic core is substituted by the following groups: 4-isopropyl-3-methyl-, 4-methyl-, 4-methoxy-, 2,5-dimethoxy-. In such a case, the corresponding anilines were obtained.

This method found numerous applications in synthesis.[153] For example, partial reduction of nitro group was run on *bis N-*

---

[146] Entwistle, I. D.; Jackson, A. E.; Johnstone, R. A. W.; Telford, R. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 443–444.

[147] Li, M.; Johnson, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6255–6258.

[148] a) Boyer, S. K.; Fitchett, G.; Wasley, J. W. F.; Zaunius, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 833–836; b) Roszkowski, P.; Maurin, J. K.; Czarnocki, Z. *Synthesis* **2012**, 241–246; c) Wasley, J. W. F. U.S. Patent 4 596 799, 1986; d) Arakawa, K.; Inamasu, M.; Matsumoto, M.; Okumura, K.; Yasuda, K.; Akatsuka, H.; Kawanami, S.; Watanabe, A.; Homma, K.; Saiga, Y.; Ozeki, M.; Iijima, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1984–1993; e) O'Neill, P. M.; Storr, R. C.; Park, B. K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4615–4622; f) Giesinger, B.; Mergelsberg, I. WO 01/34587; g) Broka, C. A.; Kim, W.; Smith, D. B.; Mc Laren, K. L. US 2002/0082276; h) Nicolaou, I.; Demopoulos, V. J. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 417–426; i) Kauppi, A. M.; Andersson, C. D.; Norberg, H. A.; Sundin, C.; Linusson, A.; Elofsson, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6994–7011; j) Liu, M.; Ye, Z.; Wang, G.; Yuan, J. Talanta **2012**, 951–958; k) Chen, Y.; Guo, W.; Ye, Z.; Wang, G.; Yuan, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6266–6268; l) Ye, Z.; Chen, J.; Wang, G.; Yuan, J. *Anal. Chem.* **2011**, *83*, 4163–4169; m) Binda, C.; Valente, S.; Romanenghi, M.; Pilotto, S.; Cirilli, R.; Karytinos, A.; Ciossani, G.; Botrugno, O. A.; Forneris, F.; Tardugno, M.; Edmondson, D. E.; Minucci, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6827–6833; n) Broka, C. A.; Kim, W.; Mclaren, K. L.; Smith, D. B. WO 2002/012192; o) Minucci, S.; Mai, A.; Mattevi, A. WO 2011/131576.

[149] a) Battistoni, P.; Bruni, P.; Fava, G. *Synthesis* **1979**, 220–221; b) Entwistle, I. D. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *6*, 555–558.

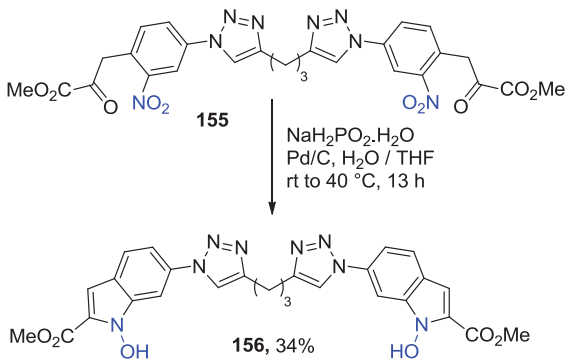
[150] Baron, M.; Métay, E.; Lemaire, M.; Popowycz, F. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1006–1015.

[151] Entwistle, I. D.; Gilkerson, T.; Johnstone, R. A.; Telford, R. P. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 213–215.

[152] Castrejon, J. L.; Lavergne, S. N.; El-Sheikh, A.; Farrell, J.; Maggs, J. L.; Sabbani, S.; O'Neill, P. M.; Park, B. K.; Naisbitt, D. J. *Chem. Res. Tox.* **2010**, *23*, 184–192.

[153] a) Cristalli, G.; Vittori, S.; Eleuteri, A.; Grifantini, M.; Volpini, R.; Lupidi, G.; Capolongo, L.; Pesenti, E. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2226–2230; b) Naisbitt, D. J.; O'Neill, P. M.; Pirmohamed, M.; Kevin Park, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1511–1516; c) Davey, M. H.; Lee, V. Y.; Miller, R. D.; Marks, T. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4976–4979; d) Belley, M.; Sauer, E.; Beaudoin, D.; Duspara, P.; Trimble, L. A.; Dube, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 159–162; e) Yoneyama, H.; Shimoda, A.; Araki, L.;

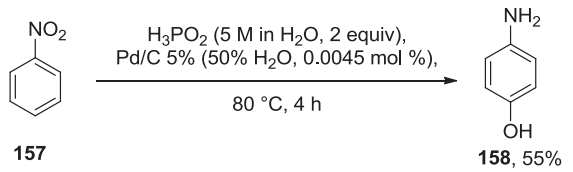
substituted triazoles **155**, with concomitant cyclization affording the *bis*(*N*-hydroxyindole) **156** in modest 34% yield (Scheme 52).[154]



Scheme 52. Reduction of nitro to hydroxylamine followed by cyclisation

The smooth conditions with sodium hypophosphite prevented the over-reduction of the nitro group, which often generated difficulty during the purification step due to large amounts of N-H indole side products.[155]

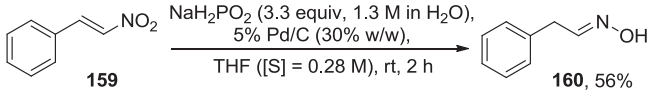
This possibility to selectively prepared hydroxylamine was exploited by Sasson in 1994.[156] He reported the Pd/C catalyzed Bamberger rearrangement of nitrobenzene to *para*-aminophenol with phosphinic acid which acts, according to the authors, both as hydrogen donor and as a strong acid (Scheme 53). Aniline was observed as by-product as well as *bis*-(4-amino-phenyl) ether 2% and *ortho*-aminophenol 1%.



Scheme 53. Bamberger rearrangement

1.5.1.3. Reduction of nitroalkenes

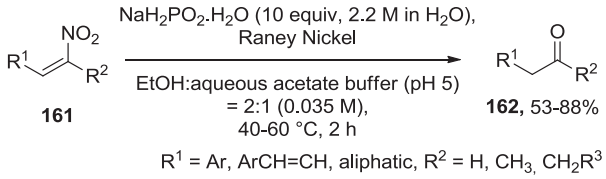
Kabalka described, in 1986, the reduction of unsaturated nitro compounds to oximes in the presence of palladium on charcoal with sodium hypophosphite (Scheme 54).[157] Partial dehydrobromination was observed under these conditions.



Scheme 54. Reduction of insaturated nitro into oxime

This transformation was later employed in a multistep synthesis to prepare dimethylhistamine in 1989 by Davey.[158] The corresponding ketoxime was obtained in 83% yield.

When the palladium is substituted by the Raney nickel a ketone is formed (Scheme 55).[159] More precisely the intermediate oxime is transformed in the corresponding carbonyl derivative. This transformation, in some cases, is also referred to as the Nef reaction.[160]

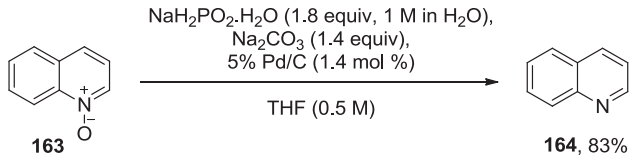


Scheme 55. Reduction of insaturated nitro into carbonyles

The nitroalkene on isocoumarine skeleton was reduced efficiently into amines[161] by hypophosphite in the presence of nickel. These conditions were not developed because of the presence of difficult-to-separate impurity with an unidentified structure.

1.5.2. Reduction of N-oxides

Boyer reported the reduction of aromatic and aliphatic N-oxides by sodium hypophosphite with Pd/C under basic conditions (Scheme 56).[44] Quinoline and morpholine N-oxides were efficiently reduced in amines in respectively 83 and 90% yield. The author pointed out the lack of inorganic contaminants after reaction which is difficult to remove when the reduction is performed with PPh_3 as reducing reagent. These conditions also allowed the reduction of alkylazide to amine.



Scheme 56. Reduction of N-oxides

Acidic conditions were also developed by Kaczmarek in acetic acid. N-oxides were selectively reduced in the presence of ketones, esters, nitriles or bromides in high yields (up to 71%).[162]

Hatano, K.; Sakamoto, Y.; Kurihara, T.; Yamatodani, A.; Harusawa, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2096–2104.

[154] Granchi, C.; Roy, S.; Del Fiandra, C.; Tuccinardi, T.; Lanza, M.; Betti, L.; Giannaccini, G.; Lucacchini, A.; Martinelli, A.; Macchia, M.; Minutolo, F. *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 638–643.

[155] a) Granchi, C.; Roy, S.; De Simone, A.; Salvetti, I.; Tuccinardi, T.; Martinelli, A.; Macchia, M.; Lanza, M.; Betti, L.; Giannaccini, G.; Lucacchini, A.; Giovannetti, E.; Sciarrillo, R.; Peters, G. J.; Minutolo, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5398–5407; b) Granchi, C.; Roy, S.; Giacomelli, C.; Macchia, M.; Tuccinardi, T.; Martinelli, A.; Lanza, M.; Betti, L.; Giannaccini, G.; Lucacchini, A.; Funel, N.; León, L. G.; Giovannetti, E.; Peters, G. J.; Palchaudhuri, R.; Calvaresi, E. C.; Hergenrother, P. J.; Minutolo, F. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1599–1612; c) Minutolo, F.; Macchia, M.; Granchi, C.; Roy, S.; Giannaccini, G.; Lucacchini, A. WO 2011/054525.

[156] Zoran, A.; Khodzhaev, O.; Sasson, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2239–2240.

[157] Varma, R. S.; Varma, M.; Kabalka, G. W *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 91–96.

[158] Davey, D. D.; Lumma, W. C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3211–3213.

[159] a) Monti, D.; Gramatica, P.; Speranza, G.; Manito, P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 417–418; b) Monti, D.; Gramatica, P.; Speranza, G.; Tagliapietra, S.; Manito, P. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 803–807; c) Ballini, R.; Bartoli, G. *Synthesis* **1993**, 965–967; d) Ballini, R.; Gil, M. V.; Fiorini, D.; Palmieri, A. *Synthesis* **2003**, 665–667; e) Nguyen, B.; Chernous, K.; Endlar, D.; Odell, B.; Piacenti, M.; Brown, J. M.; Dorofeev, A. S.; Burasov, A. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7655–7658.

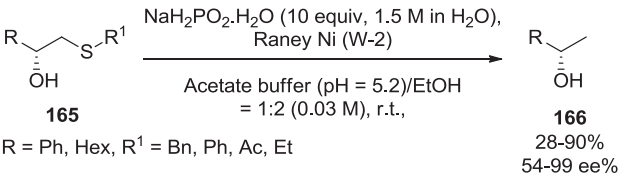
[160] a) Luzzio, F. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 915–945; b) Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1017–1047; c) Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8971–8993.

[161] Parfenov, E. A.; Smirnov, L. D. *Chem. Heter. Comp.* **1992**, *28*, 274–278.

[162] a) Balicki, R.; Kaczmarek, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1994**, *124*, 385–386; b) Kang, H.; Facchetti, A.; Jiang, H.; Cariati, E.; Righetto, S.; Ugo, R.; Zuccaccia, C.; Macchioni, A.; Stern, C. L.; Liu, Z.; Ho, S.-T.; Brown, E. C.; Ratner, M. A.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3267–3286; c) Kang, H.; Facchetti, A.; Stern, C. L.; Rheingold, A. L.; Kassel, W. S.;

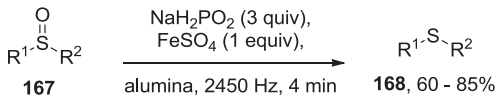
1.5.3. Reduction of sulphurous derivatives

Node found that a combination of Raney nickel (W-2)-sodium hypophosphite in ethanol and acetate buffer (pH 5.2) was an excellent combination for the desulphurization of sulfides or sulfoxides bearing an optically active secondary alcohol (Scheme 57).[163] No lost of the optical activity was observed. Under these conditions benzylthio- or phenylthio- ethers can be cleaved selectively in the presence of benzyl ether. It was noticed that the order of addition of the reagents (Raney Ni and $NaH_2PO_2.H_2O$) to the solution of the starting material was critical to perform the desulphurization. This system was later employed for various applications.[164,165,166]



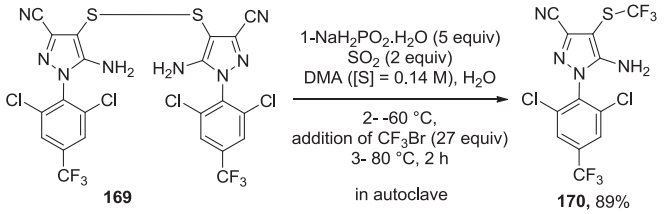
Scheme 57. Desulphurization of chiral alcohols

Meshram in 2005 reported the reduction of sulfoxides into sulfides with sodium hypophosphite in the presence of iron(II) sulfate supported on aluminum oxide under microwave (Scheme 58).[167] Allylic or conjugated double bonds, nitro groups and chlorides were not modified under these conditions.



Scheme 58. Reduction of sulfoxides to sulfides

A synthesis of trifluoromethylsulfide **170**, an intermediate in the synthesis of Fipronil, an insecticide, was reported.[168] The disulfide was reduced into thiol by sodium hypophosphite in the presence of stoichiometric amount of SO_2 in DMA/water. The thiol was alkylated *in situ* by trifluoromethylbromide at 80 °C for 2 h in **182** with 89% yield (Scheme 59).



Scheme 59. Reduction of disulfide to thiol and *in situ* alkylation to sulfide

1.6. Other transformations

1.6.1. Radical deoxygenation

Radical deoxygenation (or removing OH) requires the activation of hydroxyl function into xanthate, followed by a reductive step, often associated with tri-*n*-butyltin hydride reactant (Barton McCombie deoxygenation). Due to regulatory requirements and toxicity of tin, other alternatives have been developed including the use of silanes, phosphites, and hypophosphorous acid and organic salts. In particular, a kilogram-scale radical deoxygenation was optimized to access synthetic precursor of ABT-229, an erythromycin derivative identified as a potent motilin receptor agonist[169] after a complete study investigating the effect of solvents, phase-transfer agents, inorganic hyposphosphite salts and radical initiators. The scope was generalized to acid sensitive substrate, such as 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidine-3-*O*-(pentafluorophenoxy)thionocarbonylglucofuranose which was deoxygenated under the optimized conditions in only 10 minutes in 69% yield (Scheme 60). Other radical initiators proceed also efficiently as described in the deoxygenation step involved in the synthesis of JKLM ring fragment of ciguatoxin.[170] A similar experimental procedure was reported for the synthesis of triciferol in 10 steps for vitamin D_2.[171]

Marks, T. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3721–3724; d) Chichak, K. S.; Peters, A. J.; Cantrill, S. J.; Stoddart, J. F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7956–7962, e) Pentecost, C. D.; Peters, A. J.; Chichak, K. S.; Cave, G. W. V.; Cantrill, S. J.; Stoddart, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* ***2006***, *45*, 4099–4104; f) Hirst, G. C.; Rafferty, P.; Ritter, K.; Caelderwood, D.; Wishart, N.; Arnold, L. D.; Friedman, M. M. US 2004/0006083.

[163] a) Nishide, K.; Shigeta, Y.; Obata, K.; Inoue, T.; Node, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2271–2274; b) Node, M.; Nishide, K.; Shigeta, Y.; Obata, K.; Shiraki, H.; Kunishige, H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12883–12894.

[164] a) Node, M.; Nishide, K.; Shigeta, Y.; Shiraki, H.; Obata, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1927–1936; b) Ozeki, M.; Hashimoto, D.; Nishide, K.; Kajimoto, T.; Node, M. *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, *16*, 1663–1671.

[165] a) Ward, D. E.; Jheengut, V. *Tetrahedron Lett.* **2004** , *45*, 8347–8350; b) Ward, D. E.; Gillis, H. M.; Akinnusi, O. T.; Rasheed, M. A.; Saravanan, K.; Sasmal, P. K. Org. Lett. **2006**, *8*, 2631–2634.

[166] a) Rana, N., K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6520–6523; b) Cerè, V.; Peri, F.; Pollicino, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8572–8574; c) Kitanosono, T.; Sakai, M.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7134–7147.

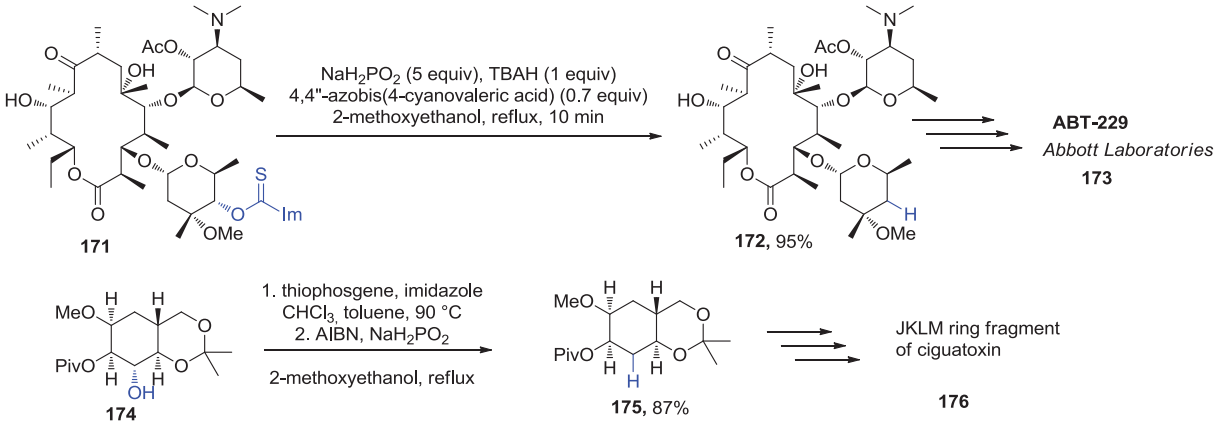
[167] Meshram, H. M.; Ganesh, Y. S. S.; Babu, K. R.; Eeshwaraiah, B.; Yadav, J. S. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2005**, *44*, 193–195.

[168] Klemmensen, P. D. WO 2005/023774.

[169] Graham, A. E.; Thomas, A. V.; Yang, R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2583-2585.

[170] Baba, T.; Isobe, M. *Synlett* **2003**, 547–551.

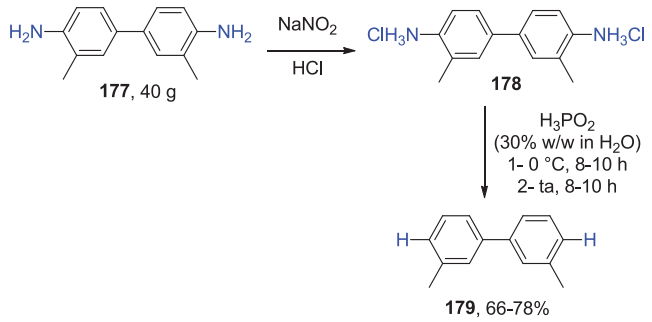
[171] a) Tavera-Mendoza, L. E.; Quach, T. D.; Dabbas, B.; Hudon, J.; Liao, X.; Palijan, A.; Gleason, J. L.; White, J. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2008**, *105*, 8250–8255; b) White, J.; Gleason, J.; Tavera Mendoza, L. E.; Quach, T. WO 2007/131364.



Scheme 60. Radical deoxygenation

1.6.2. Hydro-de-diazoniation

Mai was one of the first to report the reduction of arene diazonium salt to the corresponding arene by phosphinic acid.[172] Although other reducing systems are available for the hydro-de-diazoniation, the use of phosphinic is recommended for its efficiency and ease of operation.[173] This method has been proven efficient on the gram scale with two Organic Synthesis procedures (Scheme 61).[174]



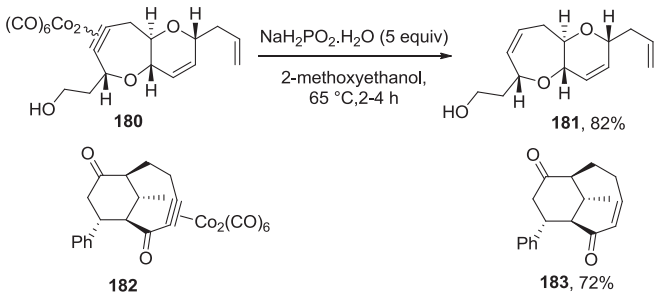
Scheme 61. Reduction of diazonium salt on 40g

More recently, the calcium hypophosphite in association with iron sulfate was used instead of phosphinic acid. In fact, phosphinic acid is synthesized from calcium hypophosphite. Consequently, using the calcium directly is an economy of steps.[175]

Phosphinic acid reduction of diazonium salts can be catalyzed by $KMnO_4$, $K_2Cr_20_7$, $CuSO_4$, $FeSO_4$ and Cu. A mechanistic study has been carried out by the team of Kornblum.[176] They showed that a free radical chain reaction is taking place. Important advancements have been summarized.[173]

1.6.3. Reductive decomplexation

Sodium hypophosphite monohydrate was used as a safe, effective and economical reagent in replacement of tri-*n*-butyltin hydride for the reductive decomplexation of acetylenebiscobalthexacarbonyl. Cobalt complex of 7-membered ring alkyne **180** was converted into the corresponding olefin **181** with a large excess of NaH_2PO_2 monohydrate (5 equivalents) with a satisfying yield of 82% (Scheme 62).[177] A total synthesis of Ciguatoxin involving an acetylene-dicobaltcarbonyl complex was reported in the same research group.[178] Iwasawa applied the methodology developed by Isobe on bridged type cycloadducts **182** (Scheme 62).[179]



Scheme 62. Reductive decomplexation

[172] Mai, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, *35*, 162–163.

[173] Zollinger, H. *Diazo Chem. I: Aromatic and Heteroaromatic Compounds*; VCH: Weinheim, 1994, pp 222–223.

[174] a) Kornblum, N. *Org. Synth.* **1955**, *3*, 295; **1941**, *21*, 30; b) Leonard, N. J.; Robison, B. L. *Org. Synth.* **1963**, *4*, 947; **1956**, *36*, 94.

[175] Mitsuhashii, H.; Kawakami, T.; Suzuki, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5567–5569.

[176] Kornblum, N.; Cooper, G. D.; TayLor, J. E. *J. Amer. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3013–3021.

[177] Takai, S.; Ploypradith, P.; Hamajima, A.; Kira, K.; Isobe, M. *Synlett* **2002**, 588–592.

[178] Hamajima, A.; Isobe, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2941–2945.

[179] Iwasawa, N.; Inaba, K.; Nakayama, S.; Aoki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7447–7450.

L'hypophosphite de sodium peut être utilisé pour la reduction de differentes fonctions organiques. La pluspart de ces transformations a été rapportée sur des cas particuliers et le domaine d'application n'a pas été déterminé.

Ces transformations sont majoritairement catalysées par du palladium sur charbon ou du nickel de Raney et la chimiosélectvité a été peu étudiée. En consequence, l'étude des paramètres de la réaction est importante pour comprendre et définir de nouveaux systèmes réducteurs efficaces.

2. Réduction des cétones en alcools par l'hypophosphite de sodium

2.1. Pourquoi s'intéresser à la réduction de cétones avec l'hypophosphite de sodium ?

La réduction des cétones par l'hypophosphite de sodium a été peu étudiée. Elle est décrite en catalyse hétérogène avec le palladium sur charbon comme peu efficace et peu sélective.[68,121] En catalyse homogène, soit une quantité stœchiométrique de triéthylamine non recyclable soit des métaux onéreux sont nécéssaires.[117] La réduction de cétones en alcools en présence d'hypophosphite de sodium en milieu biphasique a été étudiée dans le but de substituer les hydrures de bore et d'aluminium et de proposer une alternative au TMDS. Les conditions développées doivent être efficaces, respectueuses de l'environnement et économiquement compétitives. L'extension des méthodes développées à la réduction chimiosélective de cétones insaturées et à la réduction énantiosélective est envisagée. La réduction chimiosélective de cétones insaturées et la réduction énantiosélective bien que très décrites notamment en présence d'hydrogène moléculaire, de formiate de sodium, d'hydrures d'aluminium et de bore restent délicates.[180]

Après un rappel de la littérature concernant la réduction chimiosélective de cétones, les résultats obtenus sur la réduction de cétones par les hypophosphites seront présentés en abordant tout d'abord les catalyses homogènes puis hétérogènes. Ce chapitre se terminera par la description des travaux effectués pour réduire énantiosélectivement les cétones.

2.2. Bibliographie concernant la réduction de carbonyles

La réduction des carbonyles conduit à différents produits selon la structure du substrat, le pH, le solvant, la nature du catalyseur et du réducteur employé. Par exemple, la réduction de l'acétophénone peut conduire à un mélange complexe[181] résultant de la réduction du carbonyle en alcool voir en alcane et du noyau aromatique en cyclohexane[182] (Schéma 4). En général, les cétones aliphatiques sont réduites sélectivement en alcools. En milieu alcoolique en absence d'eau, la formation d'éther peut également être observée.

---

[180] H.-U. Blaser, C. Malan, B. Pugin, F. Spindler, H. Steiner, M. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103-151.
[181] a) C.-S. Chen, H.-W. Chen, W.-H. Cheng, *Appl. Catal., A* **2003**, *248*, 117-128; b) F. Fache, S. Lehuede, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 885-888.
[182] K. R. Januszkiewicz, H. Alper, *Organometallics* **1983**, *2*, 1055-1057.

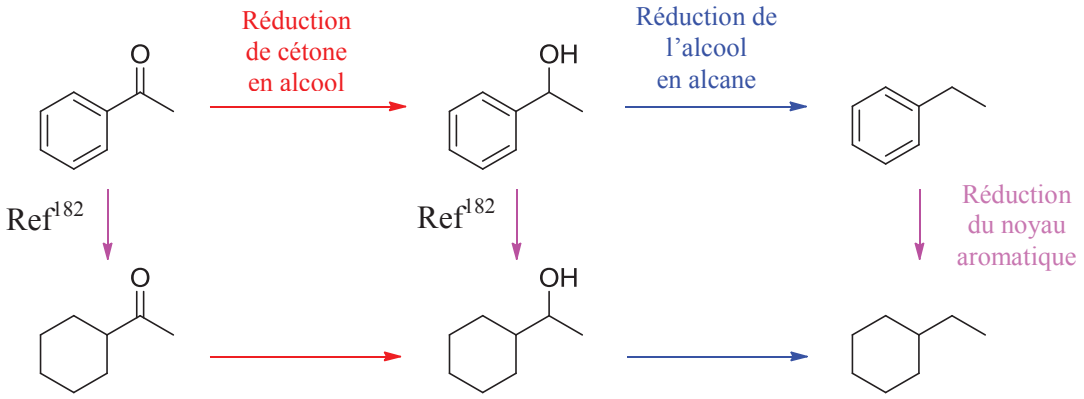


Schéma 4. Différents produits de réduction possibles de l'acétophénone

La réduction de cétones en alcools est largement documentée[183,184] y compris de manière énantiosélective[185] en présence d'hydrures,[8,186,187,188,189] d'hydrogène moléculaire,[180,190,191] de donneurs d'hydrogène[192,193,194] et d'hydrosilanes et hydrosiloxanes.[195] Il ne sera discuté ici que de la réduction de cétones en alcools, y compris de manière énantiosélective. Une

---

[183] J. Magano, J. R. Dunetz, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1156-1184.

[184] *Science of Synthesis, Stereoselective Synthesis 2: Stereoselective Reactions of Carbonyl and Imino Groups* (Ed.: G. A. Molander), Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, **2011**, pp. 9-57; 59-131.

[185] G. Shang, W. Li, X. Zhang in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 3rd ed. (Ed.: I. Ojima), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2010**, pp. 343-437.

[186] H. C. Brown, S. Krishnamurthy, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 567-607.

[187] a) V. K. Singh, *Synthesis* **1992**, 605-617; b) B. T. Cho, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 443-452; c) J. Kim, J. T. Suri, D. B. Cordes, B. Singaram, *Org. Proc. Res. Dev.* **2006**, *10*, 949-958.

[188] E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986-2012.

[189] a) M. M. Midland, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1553-1561; b) H. C. Brown, P. V. Ramachandran, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *500*, 1-19.

[190] a) P. N. Rylander, *Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses*, Academic Press, London, **1979**; b) S. Nishimura, *Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **2001**.

[191] Enantiosélective hydrogénation: a) T. Ohkuma, R. Noyori in *Comprehensive Asymmetric Catalysis I–III, Vol. 1* (Eds.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2000**, pp. 199-247; b) R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 40-73; c) R. Noyori, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022.

[192] a) N. C. Deno, H. J. Peterson, G. S. Saines, *Chem. Rev.* **1960**, *60*, 7-14; b) G. Brieger, T. J. Nestrick, *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 567-580; c) R. A. W. Johnstone, A. H. Wilby, *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 129-170; d) J.-E. Bäckvall, *J. Organometal. Chem.* **2002**, *652*, 105-111.

[193] a) G. Zassinovich, G. Mestroni, S. Gladiali, *Chem. Rev.* **1992,** *92,* 1051-1069; b) R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97-102; c) S. Gladiali, E. Alberico, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226-236; d) J. Václavík, P. Kačer, M. Kuzma, L. Červený, *Molecules* **2011**, *16*, 5460-5495.

[194] Revue sur le formiate de sodium: a) X. Wu, J. Xiao, *Chem. Commun.* **2007**, 2449-2466; b) C. Wang, X. Wu, J. Xiao, *Chem. – Asian J.* **2008**, *3*, 1750-1770; c) X. Wu, C. Wang, J. Xiao, *Platinum Met. Rev.* **2010**, *54*, 3-19; d) A. Robertson, T. Matsumoto, S. Ogo, *Dalton Trans.* **2011**, 10304-10310; e) Y. Wei, X. Wu, C. Wang, J. Xiao, *Catal. Today* **2014**, 10.1016/j.cattod.2014.03.066.

[195] a) G. L. Larson, J. L. Fry, *Ionic and Organometallic-Catalyzed Organosilane Reductions*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2009**; b) H. Nishiyama in *Comprehensive Asymmetric Catalysis I–III, Vol. 1* (Eds.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2000**, pp. 267-289; c) O. Riant, N. Mostefaï, J. Courmarcel, *Synthesis* **2004**, 2943-2958.

sélection concernant les avancements marquants dans le domaine de la réduction de cétones en alcools et plus particulièrement dans l'eau est détaillée ci-après. La réduction de cétones dans l'eau est particulièrement interessante pour cette étude car l'hypophosphite de sodium est majoritairement soluble et utilisé dans l'eau.

2.2.1. Réduction des carbonyles par les hydrures de bore et d´aluminium

Bien que de nombreux hydrures soient chimiquement stables et commerciaux, les hydrures de bore et d´aluminium sont les plus utilisés pour la réduction de fonctions organiques.

2.2.1.1. Généralité de la réduction de cétones par les hydrures de bore et d´aluminium

La découverte du $NaBH_4$ et du $LiAlH_4$ par Brown et Schlesinger en 1942 et 1945 respectivement a révolutionné la façon de faire de la chimie.[185] La modulation de leur réactivité a apporté de nombreuses solutions pour tout type de chimiosélectivité et diastéréosélectivité de manière prévisible y compris sur des substrats multifonctionnels.[8] Deux facteurs de sélectivité importants sont la nature de l´hydrure et l´addition de sels de métaux.

Recherche de sélectivité par la nature de l´hydrure

L´impact de la nature de l´hydrure sur la réactivité et la chimiosélectivité a été fortement étudiée. Ainsi, le $LiAlH_4$, $NaBH_4$, $NaBH_3CN$, $NaBH(OAc)_3$, $BH_3{\cdot}Me_2S$, $BH_3{\cdot}THF$, borohydrure de zinc et amines boranes sont des hydrures courants pour la réduction de cétones. La recherche de nouveaux hydrures et la compréhension mécanistique de la réactivité des hydrures sont toujours d´actualité. Par exemple, les amidoboranes[196] et les phosphido boranes[197] ont été appliqués á la réduction de cétones. Un regain d´intérêt a été observé pour les amines boranes[198] et le borazane (NH_3BH_3) notamment pour leur réactivité dans l´eau.[199] En solvant aprotique, les amines boranes réduisent les cétones en présence d´un catalyseur métallique, par exemple à base de ruthénium.[200]

---

[196] a) W. Xu, R. Wang, G. Wu, P. Chen, *RSC Advances* **2012**, *2*, 6005-6010; b) W. Xu, G. Wu, W. Yao, H. Fan, J. Wu, P. Chen, *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 13885-13892.

[197] G. Barozzino-Consiglio, P. Queval, A. Harrison-Marchand, A. Mordini, J.-F. Lohier, O. Delacroix, A.-C. Gaumont, H. Gérard, J. Maddaluno, H. Oulyadi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6472-6480.

[198] A. Staubitz, A. P. M. Robertson, M. E. Sloan, I. Manners, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4023-4078.

[199] L. Shi, Y. Liu, Q. Liu, B. Wie, G. Zhang, *Green Chem.* **2012**, *14*, 1372-1375.

[200] T. D. Nixon, M. K. Whittlesey, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6652-6654.

Le cas du $NaBH_4$

Le borohydrure de sodium reste un des réactifs de choix pour la synthèse d'alcools à partir de carbonyles[185] à l'échelle du laboratoire ainsi que dans l'industrie pharmaceutique et à grande échelle.[183] Ceci s'explique par son coût (le moins cher des hydrures commerciaux), la reproductibilité des résultats et de la sélectivité, une bonne chimiosélectivité pour les carbonyles, sa facilité de mise en œuvre et de stockage. De plus, il tolère différents solvants (THF, éthanol) et des conditions anhydres ou aqueuses.[183,201] Il est utilisé à l'échelle de la tonne pour la réduction d'une cétone dans la dernière étape de synthèse du Fexofénadine, un antihistaminique H1 non sédatif (Schéma 5).[202,203]

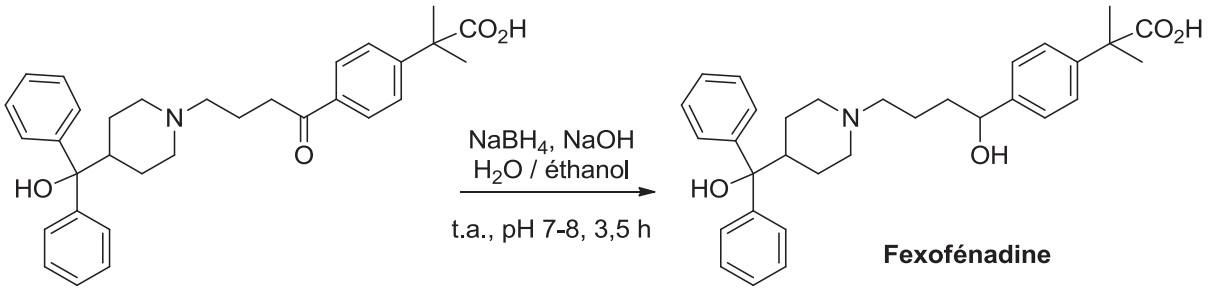


Schéma 5. Réduction d'une cétone par le $NaBH_4$ dans la synthèse du Féxofenadine

Les avancées récentes en réduction utilisant le $NaBH_4$ concernent le développement de conditions plus efficaces et respectueuses de l´environnement[201] par exemple l´utilisation de l´eau comme seul solvant avec une activation micro-ondes.[204]

En 2009, la synthèse de tétraalkoxyborate de sodium a été réalisée par broyage sans solvant de carbonyles avec le borohydrure de sodium dans des conditions stœchiométriques (i.e. 0,25 équiv. de $NaBH_4$).[205] L´hydrolyse aqueuse conduit aux alcools. Tous les composants peuvent être récupérés et recyclés. La chimiosélectivité est améliorée pour les carbonyles vis-à-vis des doubles liaisons. Par exemple, la réduction du (*E*)-cinnamaldéhyde donne exclusivement et quantitativement l´alcool allylique (Schéma 6). Un inconvenient possible est une exothermicité non-controlée de la réaction lors du broyage sans solvant.

[201] M. V. N. de Souza, T. R. A. Vasconcelos, *Appl. Organomet. Chem.* **2006**, *20*, 798-810.
[202] C. T. Goralski, B. Singaram, *Org. Proc. Res. Dev.* **2006**, *10*, 947-948.
[203] K. Volker, WO 2002/066429.
[204] a) E. L. Mamaghani, D. Setamdideh, *Orient. J. Chem.* **2013**, *29*, 953-955; b) S. S. Murphree, J. D. Mason, T. G. Bean, M. C. Perry, *Synthetic Comm.* **2012**, *42*, 1979-1986.
[205] M. R. Naimi-Jamal, J. Mokhtari, Mohammad G. Dekamin, G. Kaupp, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3567-3572.

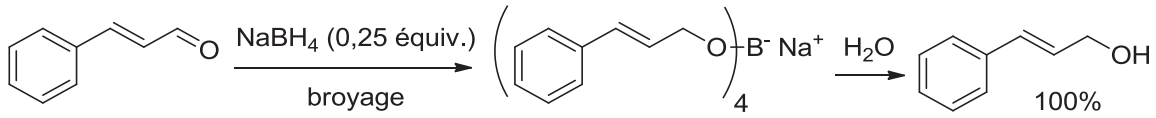


Schéma 6. Réduction sélective de (*E*)-cinnamaldéhyde en alcool allylique par broyage avec du $NaBH_4$

Recherche de sélectivité par addition de sels métalliques

Des sélectivités différentes ou accrues sont obtenues par addition de sels métalliques. Le $NaBH_4$ et une quantité stœchiométrique de lanthanides, conditions de Luche, réduisent sélectivement les cétones α,β-insaturées en alcools allyliques.[206a,b] Cette réaction est utilisée par exemple pour la synthèse d'hydrobromure de galanthamine, médicament contre la maladie d´Alzheimer.[206c] Cette réaction est également efficace en présence de triflate de calcium.[207]

Les hydrures peuvent également réduire les cétones en alcanes par l'addition stœchiométrique de sels de métaux ou d'acides de Lewis[8] tels que ZnI_2,[208a] $AlCl_3$,[208b] $BF_3.Et_2O$,[208c] ou $InBr_3$.[208d]

La limitation majeure du $NaBH_4$ est la toxicité de ses sous-produits tels que l'acide borique. Ce dernier est à l'heure actuelle classé reprotoxique de catégorie 2.[16]

2.2.1.2. Réduction énantiosélective de cétones par les hydrures

La réduction énantiosélective a été étudiée par ajout de molécules chirales aux hydrures $LiAlH_4$,[187a] BH_3[187a,b] et $NaBH_4$[187b,c] pour les plus représentatifs.

$LiAlH_4$

Noyori en 1984 rapporte le BINAL-H, un hydrure d´aluminium permettant la réduction générale de cétones aromatiques, acétyléniques et oléfiniques avec d´importants excès énantiomériques.[209] 95% *ee* sont obtenus lors de la réduction de l´acétophénone et 84-96 % *ee* pour les cétones acétyléniques peu encombrées (Schéma 7). En revanche, les cétones

[206] a) J.-L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226-2227; b) A. L. Gemal, J.-L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103,* 5454-5459; c) G. N. Trinadhachari, A. G. Kamat, K. J. Prabahar, V. K. Handa, K. N. Venkata Satya Srinu, K. R. Babu, P. D. Sanasi, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 406-412.

[207] N. V. Forkel, D. A. Henderson, M. J. Fuchter, *Green Chem.* **2012**, *14*, 2129-2132.

[208] a) C. K. Lau, C. Dufresne, P. C. Bélanger, S. Piétré, J. Scheigetz, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3038-3043; b) C. K. Lau, S. Tardif, C. Dufresne, J. Scheigetz, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 491-494; c) A. Srikrisna, J. A. Sattigeri, R. Viswajanani, C. V. Yelamaggad, *Synlett* **1995**, 93-94; d) N. Y. Fu, X. M. Zhao, Y. F. Yuan, J. T. Wang, *Chin. Chem. Lett.* **2003**, *14*, 1018-1020.

[209] R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709-6716; 6717-6725.

aliphatiques sont réduites avec de faibles inductions. L'utilisation du BINAL-H est limitée par les propriétés inhérentes aux hydrures d´aluminium que sont le manque de sélectivité et les difficultés de purification notamment à grande échelle.[210]

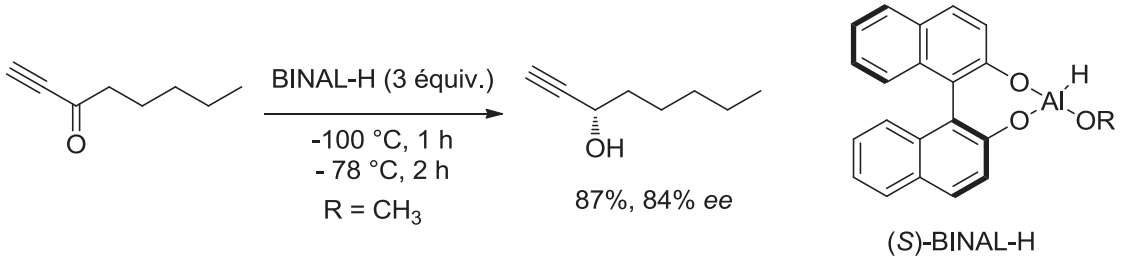
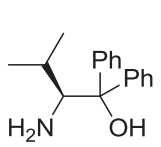


Schéma 7. Réduction énantiosélective d'une cétone acetylénique par le BINAL-H

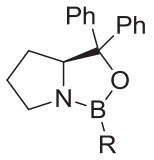
Borane

En 1969, Fiaud et Kagan initièrent la recherche sur l'addition de ligands énantiopures sur les boranes par l´utilisation d´éphédrine induisant lors de la réduction de l´acétophénone seulement 5% d´excès énantiomérique.[211] Par la suite, Itsuno réduit la 1-phénylbutan-l-one en (*R*)-l-phénylbutan-1-ol avec 96% *ee* par un mélange 1 : 2 de (*S*)-(–)-2-amino-3-méthyl-1,l-diphénylbutan-1-ol et de borane à 30 °C dans le THF.[212] En 1987, Corey et *al.* étudièrent le mécanisme et isolèrent l´oxazoborolidine résultant de la réaction de l´amino alcool avec le borane. En quantité catalytique, cette oxazoborolidine permet en présence de borane la réduction des cétones avec la même induction énantiosélectivité qu'en quantité stœchiométrique d'oxazoborolidine.[213] Finalement, c´est l´oxazoborolidine dérivant de la proline appelée Corey-Bakshi-Shibata (CBS) qui a donné les meilleurs résultats (Schéma 8). Depuis, les boranes en présence d'oxazoborolidines sont des réactifs de choix pour la réduction énantiosélective de cétones[188] y compris en procédés industriels.[183,214]

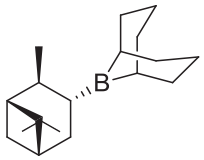
[210] C. Ohta, S.-I. Kuwabe, T. Shiraishi, I. Shinohara, H. Araki, S. Sakuyama, T. Makihara, Y. Kawanaka, S. Ohuchida, T. Seko, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8298-8308.
[211] J. C. Fiaud, H. B. Kagan, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 2742-2743.
[212] S. Itsuno, M. Nakano, K. Miyazaki, H. Masuda, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2039-2044.
[213] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553.
[214] E. R. Burkhardt, K. Matos, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2617-2650.



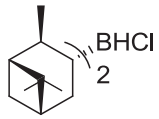
(*S*)-(-)-2-amino-3-méthyl-1,1-diphényl butan-1-ol



(*S*)-(-)-CBS oxazoborolidines



(*R*)-Alpine-Borane®



(-)-DIP-Chloride™

Schéma 8. Ligands et réducteurs optiquement actifs pour la réduction énantiosélective de cétones

Un exemple récent est la synthèse du fragment C16-C20 de la Resolvin E1 connu pour ses propriétés inflammatoires.[215] 3,5 kg de 1-iodopenten-3-one sont réduits par le diméthyl sulfide borane en présence de (*S*)-(–)-méthyl-CBS oxazoborolidine conduisant à l'alcool correspondant avec 87% de rendement et 88% *ee* (Schéma 9). La réaction a été conduite plusieurs fois à l´échelle du kilogramme afin d´approvisionner les études précliniques et les essais cliniques de phases précoces. Parmi les différentes méthodes de réduction testées la méthode CBS a été choisie comme compromis entre énantiosélectivité et coût.

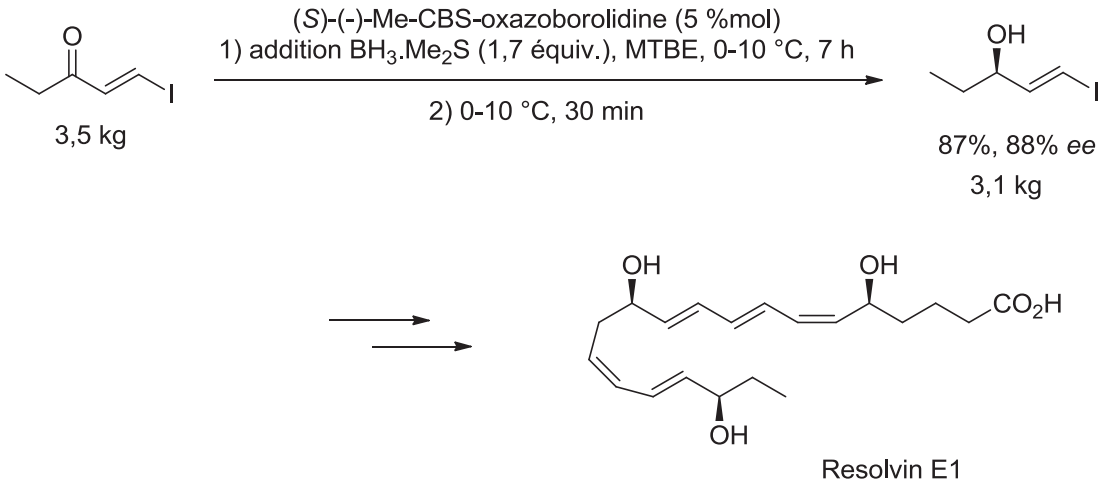


Schéma 9. Réduction énantiosélective par (*S*)-(-)-Me-CBS-oxazoborolidine pour la synthèse de Resolvin E1

Des travaux récents rapportent la réduction énantiosélective de cétones par des boranes en présence de diamines,[216a] *β*-hydroxyamides,[216b] amino alcools,[216c] 1,3,2-dioxaborolane[216d] et

[215] R. Amin, J.-X. Chen, I. C. Cotterill, D. Emrich, D. Ganley, Y. L. Khmelnitsky, M. D. McLaws, P. C. Michels, C. E. Schwartz, D. Thomas, J. Yan, Q. Yang, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 915-920.

[216] a) N. Hosoda, H. Kamito, M. Takano, Y. Takebe, Y. Yamaguchi, M. Asami, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1739-1746; b) M. Azizoglu, A. Erdogan, N. Arslan, Y. Turgut, *Chirality* **2014**, *26*, 21-26; c) T. Yıldız, A. Yusufoğlu, Tetrahedron: Asymmetry **2010**, *21*, 2981-2987; d) D. A. Cifuente, C. E. Tonn, *Org. Commun.*

β-amino alcool *N*-boranes et tris(oxazaborolidine)borazines[216e] sans amélioration significative.

Les organoboranes (Alpine-Borane® et DIP-Chloride™)

Les organoboranes, obtenus par hydroboration d'alcènes, sont une autre classe de réducteurs chiraux importants.[189a] B-isopinocamphéyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane (Alpine-Borane®) et B-chlorodiisopinocamphéylborane (DIP-Chloride™) sont parmis les plus efficaces (Schéma 8).[189b] L´Alpine-Borane® fut le premier réducteur organoborane chiral induisant de bonnes énantiosélectivités.[217] Il reste l´un des meilleurs réactifs pour la réduction de cétones acétyléniques peu encombrées comme montré lors de la synthèse totale de la Symbioramide.[218]

Le DIP-Chloride™ est une amélioration de l´Alpine-Borane®, l´introduction d´un chlore augmente l´acidité de Lewis du bore.[219] Ainsi l´acétophénone difficilement convertie avec l´ Alpine-Borane® (10% *ee*) est réduite avec le (-)-DIP-Chloride™ en 5 h avec 72% de rendement et 98% *ee*. De bons excès énantiomériques sont obtenus avec les cétones aromatiques et aliphatiques α-trisubstituées telle que la 3,3-diméthylbutan-2-one (95% *ee*).

Bien que les organoboranes soient utilisés en quantité stœchiométrique, l´α-pinène peut être complètement recyclé. L´absence de liaison bore hydrogène confère aux organoboranes une chimiosélectivité particulière. Ils sont ainsi parfois préférés aux oxazoborolidines même à grande échelle.

Les oxazoborolidines chirales posent parfois des problèmes de sélectivité et de reproductibilité à grande échelle.[220] Par exemple, dans la synthèse d´ONO-4819, un antagoniste sélectif pour le récepteur EP4 prostaglandine pour le traitement de l´ostéoporose, lors de la réduction de l´énone de prostaglandine, la réduction de la lactone et de la double liaison sont observées. Parmis les autres réducteurs testés le $NaBH_4$ en présence d´une quantité catalytique d'acide 2-(3-nitrophényl)-1,3,2-dioxaborolane-4*R*,5*R*-dicarboxylic (TarB-NO_2) donne une pauvre diastéréosélectivité. Aucune conversion n'est observée par

---

2012, *5*, 77-82; e) A. Pinaka, D. Dimotikali, B. Chankvetadze, K. Papadopoulos, G. C. Vougioukalakis, *Synlett* **2013**, *24*, 2401-2406.

[217] M. M. Midland, S. Greer, A. Tramontano, S. A. Zderic, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2352-2355.

[218] S. Prévost, T. Ayad, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3213-3226.

[219] a) H. C. Brown, J. Chandrasekharan, P. V. Ramachandran, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1539-1546; b) H. C. Brown, P. V. Ramachandran, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *500*, 1-19; c) M. Srebnik, P. V. Ramachandran, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2916-2920.

[220] C. Ohta, S.-I. Kuwabe, T. Shiraishi, S. Ohuchida, T. Seko, *Org. Proc. Res. Dev.* **2009,** *13,* 933-935.

hydrogénation et transfert d´hydrogène en présence de $RuCl_2$[(*R*)-BINAP][(*R*)-DAIPEN]. Finalement, le (–)-DIP-chloride™ permet d´éviter ces sous-produits, conduisant à l´alcool avec 80% de rendement et 90,8% *de* (Schéma 10).[210]

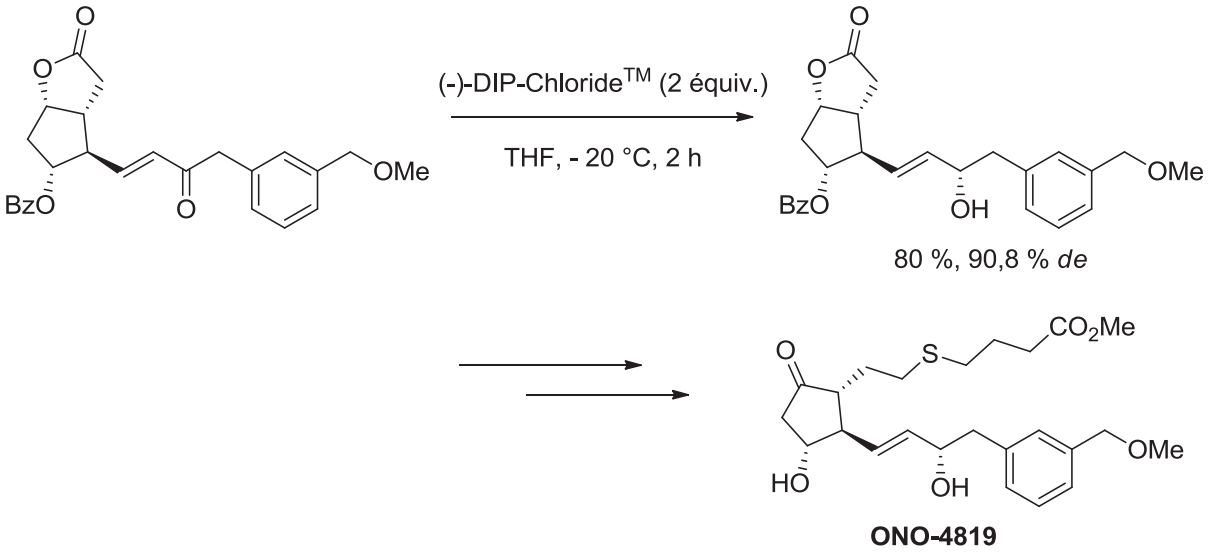


Schéma 10. Réduction d´un dérivé d´énone prostaglandine dans la synthèse d´ONO-4819

Ces organoboranes bien qu'efficaces sont hautement sensibles à l'air et à l'humidité. D'autre part, les boranes (BH_3•THF et BH_3•SMe_2) sont onéreux et peu faciles d'utilisation. En effet, ils sont synthétisés à partir du $NaBH_4$ et stockés à froid.[221] Plus spécifiquement, le BH_3•THF est instable et le BH_3•SMe_2 est volatile, inflammable et nauséabond.[187b]

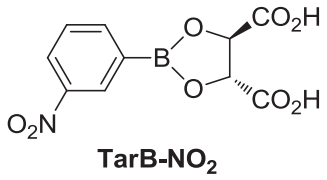
$NaBH_4$

L´utilisation du $NaBH_4$ chiralement modifié à la place des boranes présentent un enjeu économique et pratique.[187c] Contrairement aux boranes, le $NaBH_4$ est un solide stable à température ambiante et est le moins onéreux des hydrures. Les avancées récentes dans le domaine ont été résumées[187b,c] et comprennent l´utilisation de $NaBH_4$ avec le TarB-NO_2[222] en quantité stœchiométrique et recyclable ou avec un catalyseur de cobalt (Schéma 11).[223]

[221] www.sigmaaldrich.com

[222] S. Eagon, C. DeLieto, W. J. McDonald, D. Haddenham, J. Saavedra, J. Kim, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7717-7725.

[223] a) T. Tsubo, H.-H. Chen, M. Yokomori, K. Fukui, S. Kikuchi, T. Yamada, *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 780-782; b) T. Hayashi, S. Kikuchi, Y. Asano, Y. Endo, T. Yamada, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1235-1240.



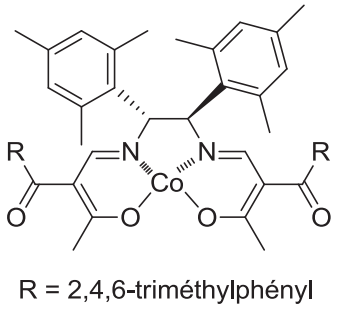


Schéma 11. Inducteurs chiraux en réduction énantiosélective de cétones par le $NaBH_4$

Le TarB-NO_2 après avoir été employé efficacement sur les cétones aromatiques (acétophénone réduite avec 98% *ee*), a été appliqué aux cycloalcènones substituées en α-position, aux α,β-ynones et cétones aliphatiques encombrées induisant jusqu´à 90 et 99% *ee* respectivement.[222] Le complexe de cobalt (kétoiminatocobalt(II)) réduit les cétones aromatiques avec de très bonnes inductions (jusqu´à 97% *ee*) et récemment les cétones aliphatiques encombrées avec jusqu´à 90% *ee*.[223a] Cette méthodologie a été transposée efficacement après ré-optimisation aux micro-réacteurs en flux continu sans perte d´énantiosélectivité. La réaction à l´échelle du gramme était concluante.[223b]

Le $NaBH_4$ n'égale pas encore les boranes en réduction énantiosélective notamment sur la réduction d'acétylènes peu encombrés. Globalement, la réduction de cétones aliphatiques peu encombrées de manière asymétrique reste difficile.

2.2.2. Réduction des carbonyles par hydrogénation catalytique

L'hydrogène moléculaire est le réducteur idéal, aucune séparation nécessaire de l'excès de réducteur ou de son coproduit oxydé. De part sa faible réactivité, la réduction par l'hydrogène moléculaire nécessite son activation par un catalyseur métallique. L'hydrogénation de cétones a été développée en présence de catalyseur hétérogène[190] puis homogène y compris de manière énantiosélective.[191]

2.2.2.1. Hydrogénation des carbonyles par catalyse hétérogène

L'hydrogénation par catalyse hétérogène de carbonyles est très dépendante de la structure du substrat. Ainsi, il sera traité séparément les carbonyles aliphatiques et aromatiques.[190]

Hydrogénation des carbonyles aliphatiques

L'hydrogénation de carbonyles aliphatiques en alcools peut être catalysée par le ruthénium, le platine, le rhodium, l'iridium, l'osmium, le chromite de cuivre et le nickel.[190] Le palladium

réduit les cétones aromatiques et moins efficacement les cétones aliphatiques. Cependant, une modification du support[224] et de la structure du catalyseur permettent la réduction de cétones aliphatiques par le palladium. Par exemple, l'acétone est réduite à 50 °C en 2 h par des nanoparticules de palladium.[225] Les alcènes, alcynes, époxydes, nitroaromatiques et chlorure aromatiques sont réduits également avec des cinétiques différentes.

Le ruthénium est l'un des catalyseurs de choix pour la réduction de carbonyles aliphatiques.[226] Il est jusqu'ici le plus actif notamment en présence d'eau et le plus sélectif.[227] Par exemple, un ruthénium supporté sur hydroxyapatite (Ru_{nano}/HAP) catalyse l'hydrogénation sélective d'une cétone en présence d'un aldéhyde. Cette méthode repose sur une séquence de trois réactions en un pot: une acétalisation catalysée par du titane supporté sur de la montmorillonite (Ti/mont), puis une hydrogénation au ruthénium suivie d'une hydrolyse de l'acétal (Schéma 12). Le 2-octanol est obtenu avec 98% de rendement et l'aldéhyde récupéré à 95%. Différents catalyseurs ont été testés. Le palladium et le platine fournissent de bonnes conversions mais réduisent l'acétal en éther. Le rhodium et le cuivre sont moins efficaces que le ruthénium mais tout aussi sélectifs.

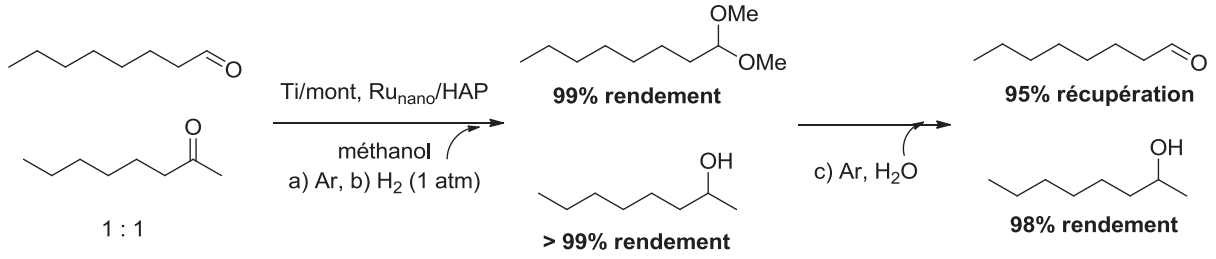


Schéma 12. Hydrogénation sélective de la 2-octanone en présence d'octanal catalysée par un ruthénium supporté sur hydroxyapatite

Hydrogénation des carbonyles aliphatiques dans l'eau

L'eau est un solvant peu utilisé en hydrogénation de molécules organiques non solubles en milieu aqueux. Par contre, il est très utile pour l'hydrogénation de produits bio-sourcés tels que les sucres et les acides carboxyliques. Récemment, l'hydrogénation de l'acide lévulinique, obtenu de biomasse lignocellulosique, en γ-valérolactone, plateforme chimique, dans l'eau a été beaucoup étudiée en présence de Cu, Ru, Ir, RuRe et RuSn (Schéma 13).[228]

---

[224] A. V. Biradar, A. A. Biradar, T. Asefa, *Langmuir* **2011**, *27*, 14408-14418.
[225] M. G. Musolino, C. Busacca, F. Mauriello, R. Pietropaolo, *Appl. Catal., A* **2010**, *379*, 77-86.
[226] P. Kluson, L. Cerveny, *Appl. Catal., A* **1995**, *128*, 13-31.
[227] Y. Takahashi, T. Mitsudome, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Green Chem.* **2013**, *15*, 2695-2698.
[228] O. A. Abdelrahman, A. Heyden, J. Q. Bond, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1171-1181.

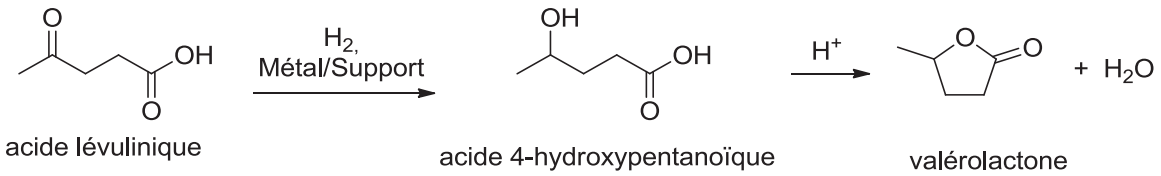


Schéma 13. Hydrogénation de l'acide lévulinique en γ-valérolactone dans l'eau

Une désactivation du catalyseur a été observée en présence de Ru/C et attribuée à l'agglomération des particules facilitée par la présence d'eau.[228] Cette agglomération en présence d'eau[229] et/ou de polyols[230] a déjà été observée. Dans le cas de l'hydrogénation du glucose dans l'eau catalysée par un Ru/SiO_2, il a été montré que la silice n'était pas un support approprié car elle est hydrolysée en milieu aqueux.[229]

Hydrogénation des énones

Concernant les énones, le palladium réduit sélectivement la double liaison. Le platine et le ruthénium présentent des conversions plus faibles mais de meilleures sélectivités pour la réduction du carbonyle vis-à-vis de la double liaison. Les sélectivités sont aussi très dépendantes de la structure du carbonyle. Ces observations ont été confirmées par DFT.[231] Il est connu que l'addition de promoteurs (sels de métaux) ou l'utilisation de catalyseurs bimétalliques aident à la sélectivité.[180,226,232] Récemment, des particules d'or supportées sur oxyde de fer ont été rapportées pour la réduction du citral en géraniol et nérol avec plus de 95% de sélectivité (Schéma 14).[233]

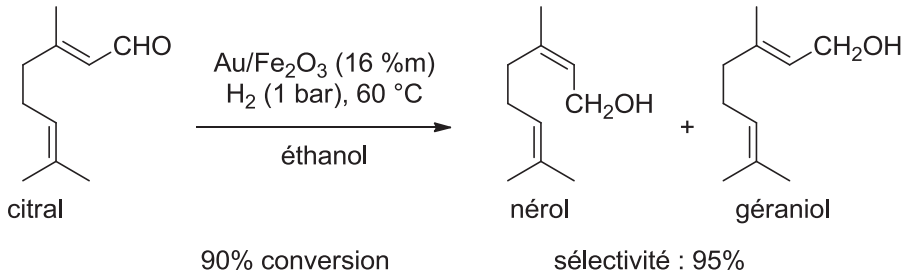


Schéma 14. Hydrogénation du citral catalysée par Au/Fe_2O_3

[229] E. P. Maris, W. C. Ketchie, V. Oleshko, R. J. Davis, *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 7869-7876.
[230] M. Besson, P. Gallezot, *Catal. Today* **2003**, *81*, 547-559.
[231] M. S. Ide, B. Hao, M. Neurock, R. J. Davis, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 671-683.
[232] a) V. Ponec, *Appl. Catal., A* **1997**, *149*, 27-48; b) P. Gallezot, D. Richard, *Catal. Rev: Sci. Eng.* **1998**, *40*, 81-126.
[233] C. Milone, M. L. Tropeano, G. Gulino, G. Neri, R. Ingoglia, S. Galvagno, *Chem. Commun.* **2002**, 868-869.

Hydrogénation des cétones aromatiques

La réduction de cétones aromatiques en alcools peut être accompagnée d'alcane suivant le métal utilisé et les conditions de réactions. Les métaux suivant sont connus pour former de l'alcane Pd/C,[234,235] Ni,[236] Pt,[237] Co,[238] Fe[239] et Cu.[240] Dans le cas du cuivre, la sélectivité pour l'alcool ou l'alcane peut être modulée en fonction de la température et du support. Une température élevée (90 °C) et la silice comme support favorise l'alcane, et l'alumine associée à une plus faible température l'alcool. La réduction de cétones aromatiques en présence de palladium s'arrête difficilement à l'alcool. L'utilisation de conditions neutres et d'un promoteur aminé permet d'atteindre la sélectivité pour l'alcool.[235] Le ruthénium est lui plus actif pour la réduction de cétones aliphatiques que des cétones aromatiques. Outre la formation d'alcane, la réduction de l'aromatique est généralement responsable de sous-produits importants.[241]

En conclusion, l'hydrogénation hétérogène est aujourd'hui difficilement sélective et prévisible.

2.2.2.2. Hydrogénation des carbonyles par catalyse homogène

En catalyse homogène, la sélectivité est généralement meilleure qu'en catalyse hétérogène.

Hydrogénation dans l'eau

La réduction en présence d'eau a aussi été développée afin de recycler le catalyseur. Un ligand hydrosoluble la tris(*m*-sulfophényl)phosphine de trisodium (TPPTS) en présence de ruthénium a été utilisé pour la réduction sélective d'aldéhydes α,β-insaturés en alcools allyliques. La phase aqueuse contenant le catalyseur peut-être recyclée.[242a] Des liquides

---

[234] a) W. H. Hartung, F. S. Crossley, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 158-159; b) P. Herold, A. F. Indolese, M. Studer, H. P. Jalett, U. Siegrist, H. U. Blaser, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6497-6499.

[235] K. Hattori, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4817-4824.

[236] D. Papa, E. Schwenk, B. Whitman, *J. Org. Chem.* **1942**, *7*, 587-590.

[237] M. A. Alotaibi, E. F. Kozhevnikova, I. V. Kozhevnikov, *J. Catal.* **2012**, *293*, 141-144.

[238] X. B. Zhang, *Reac. Kinet. Mech. Cat.* **2011**, *102*, 417-424.

[239] L. S. Glebov, A. I. Mikaya, A. E. Yatsenko, V. G. Zaikin, G. A. Kliger, S. M. Loktev, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3373-3376.

[240] F. Zaccheria, N. Ravasio, M. Ercoli, P. Allegrini, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7743-7745.

[241] M. Casagrande, L. Storaro, A. Talon, M. Lenarda, R. Frattini, E. Rodrıguez-Castellón, P. Maireles-Torres, *J. Mol. Catal., A* **2002**, *188*, 133-139.

[242] Réduction d'aldéhydes: a) J. M. Grosselin, C. Mercier, G. Allmang, F. Grass, *Organometallics* **1991**, *10*, 2126-2133; b) N. C. Kokkinos, A. Lazaridou, N. Nikolaou, G. Papadogianakis, N. Psaroudakis, A. K. Chatzigakis, C. E. Papadopoulos, *Appl. Catal., A* **2009**, *363*, 129-134; Réduction de cétones voir: c) J. M. Tukacs, D. Király, A. Strádi, G. Novodarszki, Z. Eke, G. Dibó, T. Kégl, L. T. Mika, *Green Chem.* **2012**, *14*, 2057-2065.

ioniques peuvent être utilisés à la place de l'eau. La réduction de cétones insaturées est également sélective pour l'alcool allylique, la sélectivité variant suivant les substrats.[243]

Récemment, une alternative au ruthénium a été proposée avec le développement d'un complexe d'argent pour l'hydrogénation d'aldéhydes dans l'eau.[244] Il reste cependant moins efficace pour le moment que les complexes de ruthénium.

Des complexes de ruthénium avec un ligand phénanthroline ou bipyridine supportés sur silice MCM-41 hydrogènent la cyclohex-2-one dans l'eau avec 97% de rendement et 97% de sélectivité pour l'alcool allylique (Schéma 15).[245]

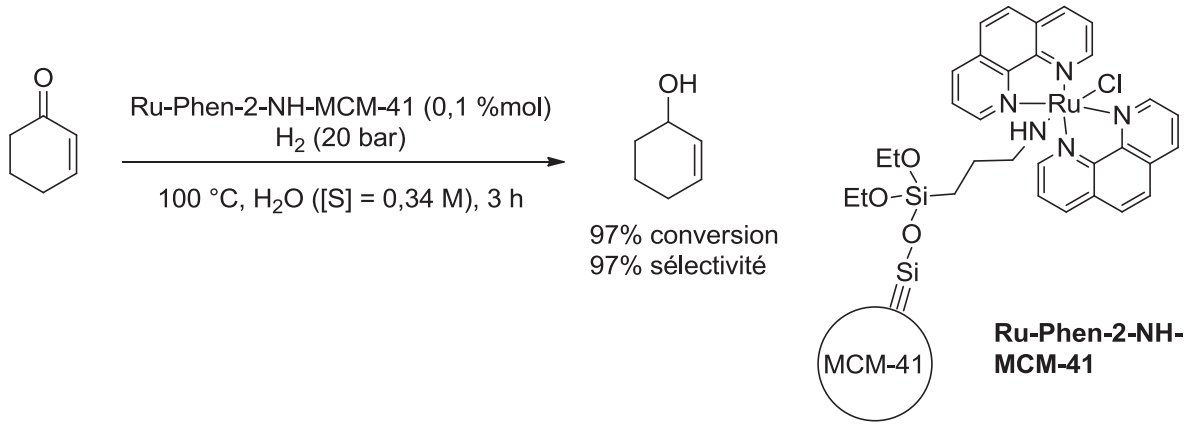


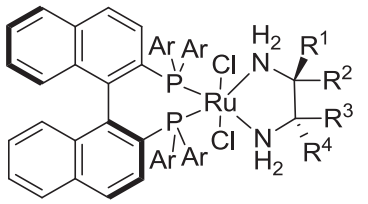
Schéma 15. Hydrogénation de la cyclohex-2-one catalysée par un complexe de ruthénium phénanthroline supporté sur MCM-41

Hydrogénation énantiosélective

En 1995, une avancée importante fut la découverte de l'effet synergique d'un complexe de ruthénium, d'un ligand diphosphane, d'une diamine et d'une base (KOH) permettant l'hydrogénation de cétones aromatiques simples avec d'excellents excès énantiomériques (87-99% *ee*) (Schéma 16).[246] De part la présence de deux ligands indépendants dans ce système, il est possible de tester un grand nombre de combinaison possible sans avoir à faire une synthèse longue et laborieuse de ligands complexes. La modification d'un ou des deux ligands permet en fonction de la structure du carbonyle à réduire la recherche du meilleur excès énantiomérique. Ainsi, les cétones aromatiques, hétéroaromatiques, cyclopropyles, diaryles, aminées, oléfiniques et substituées en position α par un alkoxy sont réduites avec d'excellents excès énantiomériques.[191] La chimiosélectivité est aussi très bonne. Les fonctions suivantes

[243] J. Wang, R. Qin, H. Fu, J. Chen, J. Feng, H. Chen, X. Li, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 847-851.
[244] Z. Jia, F. Zhou, M. Liu, X. Li, A. S. C. Chan, C.-J. Li, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11871-11874.
[245] A. Deshmukh, A. Kinage, R. Kumar, R. Meijboom, *Polyhedron* **2010**, *29*, 3262-3268.
[246] T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675-2676.

sont tolérées : alcène, halogènure, CF_3, méthoxy, ether benzylique, ester, dérivé nitro, amine et amide. Nombre de ces ligands sont appliqués à grande échelle.[183]



(*S*)-BINAP: Ar = C_6H_5
(*S*)-TolBINAP: Ar = 4-$CH_3C_6H_4$
(*S*)-XylBINAP: Ar = 3,5-$(CH_3)_2C_6H_3$
(*S*,*S*)-DPEN: $R^1 = R^4 = C_6H_5$; $R^2 = R^3 = H$
(*S*)-DAIPEN : $R^1 = R^2 = 4\text{-}CH_3OC_6H_4$; $R^3 = H$; $R^4 = (CH_3)_2CH$

Schéma 16. Catalyseur (*S*)-BINAP / (*S*)-diamine–Ru^{II} les plus représentatifs

Par exemple, la réduction de la 3-nonèn-2-one, hautement sensible à la base, en alcool allylique correspondant est effectuée avec un excellent rendement et excès énantiomérique (Schéma 17).[247]

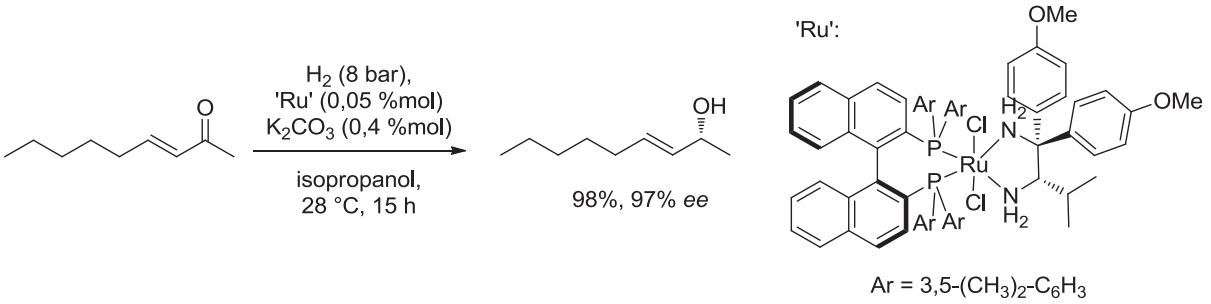


Schéma 17. Réduction énantiosélective de nonèn-2-one

Cependant, les conditions basiques de ces méthodes limitent l'utilisation de substrats sensibles, par exemple la 2-chloroacétophénone. En effet, dans des conditions alcooliques basiques, la 2-chloroacétophénone subit une condensation de type Darzens (Schéma 18).[248]

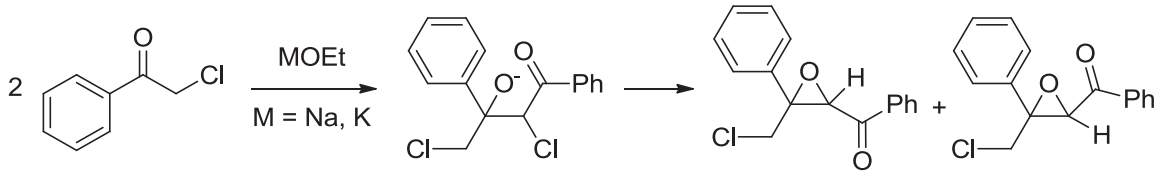


Schéma 18. Condensation de type Darzens de la chloroacétophénone en milieu basique

Le RuCl-(*p*-cymène)-Ts-DPEN longtemps limité au transfert d'hydrogène asymétrique (ATH) a pu être utilisé en hydrogénation et réduire les substrats sensibles aux conditions

[247] T. Ohkuma, M. Koizumi, H. Doucet, T. Pham, M. Kozawa, K. Murata, E. Katayama, T. Yokozawa, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120,* 13529-13530.

[248] a) H. H. Wasserman, N. E. Aubrey, H. E. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 96-98; b) C. L. Stevens, R. J. Church, V. J. Traynelis, *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 522-532.

basiques tels que la 4-chromanone et la 2-chloroacétophénone (Schéma 19).[249] La réaction dans l'isopropanol ne permet aucune conversion. Le remplacement de l'isopropanol comme solvant par le méthanol plus polaire a permis un début de conversion. Le remplacement du contre ion chlorure du catalyseur par un contre ion plus dissocié tel que le triflate permet l'utilisation de solvants moins polaires comme l'isopropanol mais la réaction reste moins efficace que dans le méthanol.

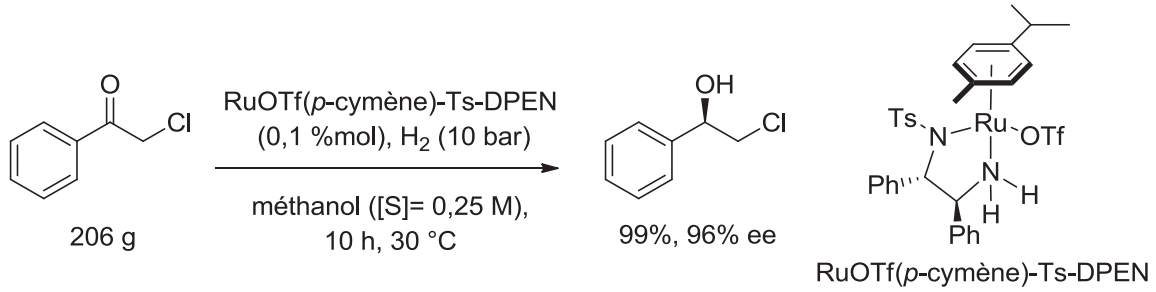


Schéma 19. Hydrogénation énantiosélective du 2-chloroacétophénone catalysée par RuOTf(*p*-cymène)-Ts-DPEN

Des catalyseurs à base de cuivre efficaces ont été développés pour la réduction d'énones bien que moins sélectifs que les ruthénium-BINAP diamine pour le carbonyle vis-à-vis de la double liaison.[250] Des catalyseurs de fer ont été aussi étudiés.[251] Ils présentent de bonnes chimiosélectivités pour la réduction de carbonyles vis-à-vis de doubles liaisons et peuvent être stables dans l'eau suivant la structure.[251b] Récemment, l'hydrogénation énantiosélective de cétones aromatiques a été rapportée avec d'excellents excès énantiomériques en présence d'un ligand macrocyclique à 22 chaînons, de $Fe_3(CO)_{12}$ et d'une quantité catalytique de base à 45 °C sous 50 bar d'hydrogène (Schéma 20).[252]

[249] a) T. Ohkuma, N. Utsumi, K. Tsutsumi, K. Murata, C. Sandoval, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8724-8725; b) T. Ohkuma, K. Tsutsumi, N. Utsumi, N. Arai, R. Noyori, K. Murata, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 255-257.

[250] J.-X. Chen, J. F. Daeuble, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2153-2166.

[251] a) C. P. Casey, H. Guan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5816-5817; b) S. Fleischer, S. Zhou, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 5120-5124.

[252] Y. Li, Shenluan Yu, X. Wu, J. Xiao, Weiyi Shen, Z. Dong, J. Gao, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4031-4039.

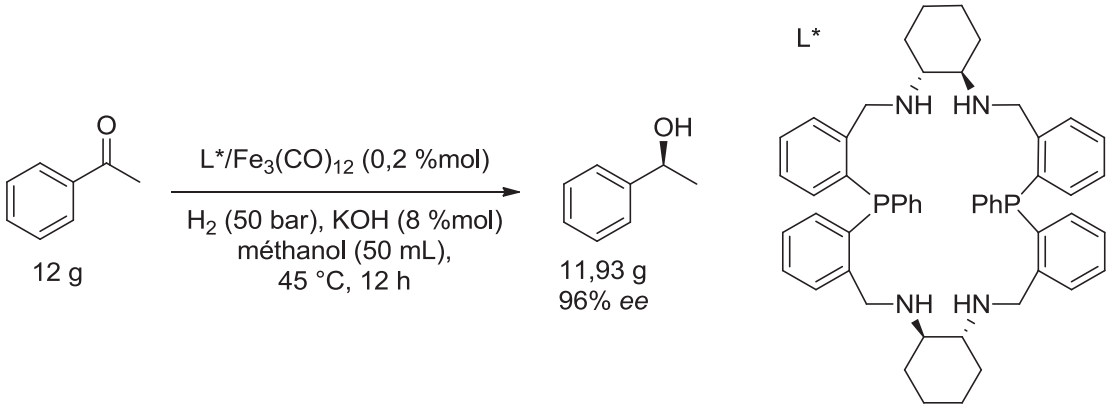


Schéma 20. Hydrogénation énantiosélective de l'acétophénone catalysée au fer

La réduction des cétones en alcanes, bien que moins courante qu'en catalyse hétérogène, est possible en présence de complexes de cobalt[253] ou de ruthénium.[254]

En conclusion, des systèmes efficaces et sélectifs d'hydrogénation par catalyse homogène ont été développés y compris de manière énantiosélective. Une des limitations reste l'hydrogénation énantiosélective de carbonyles aliphatiques non fonctionnalisés. L'hydrogénation en présence d'un catalyseur hétérogène reste peu sélective notamment sur les carbonyles insaturés peu encombrés.

2.2.3. Réduction des carbonyles par transfert d'hydrogène

Le transfert d'hydrogène comme alternative à l'hydrogène moléculaire peut être réalisé en présence d'alcool (isopropanol est le plus utilisé), de formiate de triéthylammonium, des dérivés d'acide formique et des dérivés d'hypophosphites comme réducteurs.[192a] La réduction de cétones en alcools par transfert d'hydrogène est rendu possible par des catalyseurs hétérogènes[192b,c] ou homogènes à base de métaux de transition[192d] également de manière énantiosélective.[193] La réaction peut être réalisée également dans l'eau avec du formiate de sodium.[194]

La réduction hétérogène de cétones en alcools est généralement menée en présence d'isopropanol et de métaux de transition: Ru,[255] Ni,[256] Cu,[257] ou Au.[258]

---

[253] I. Wender, H. Greenfield, M. Orchin, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2656-2658.
[254] D. Taher, M. E. Thibault, D. Di Mondo, M. Jennings, M. Schlaf, *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15*, 10132-10143.
[255] K. Yamaguchi, T. Koike, M. Kotani, M. Matsushita, S. Shinachi, N. Mizuno, *Chem. – Eur. J.* **2005**, *11*, 6574-6582.
[256] S. K. Mohapatra, S. U. Sonavane, R. V. Jayaram, P. Selvam, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4297-4300.
[257] a) T. Subramanian, K. Pitchumani, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 296-300; b) F. Zaccheria, A. Fusi, R. Psaro, N. Ravasio, *Catalysis of Organic Reactions* **2005**, 293-301.

Outre la catalyse par des métaux de transition, des résultats intéressants ont été obtenus en présence de MgO/Al_2O_3 et d'isopropanol au cours d'une réaction de type Meerwein-Ponndorf-Verley.[259] Une bonne sélectivité pour la réduction de carbonyles vis-à-vis de doubles liaisons a été observée. Cependant, les rendements sont faibles pour la cyclohexénone (Schéma 21).[260]

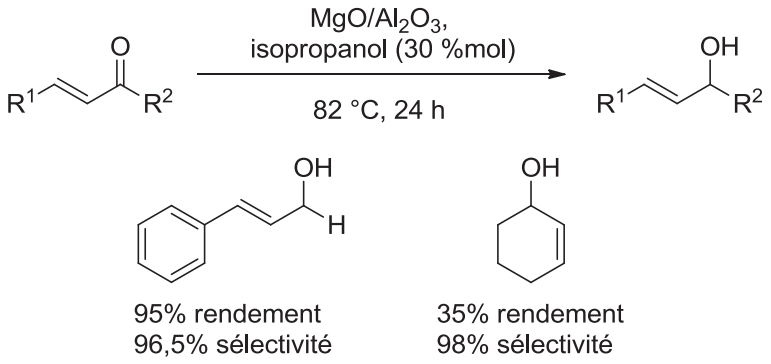


Schéma 21. Réduction par l'isopropanol de carbonyles insaturés catalysée par MgO/Al_2O_3

En catalyse homogène non-asymétrique, l'isopropanol est le donneur d'hydrogène le plus décrit avec des complexes de métaux: Ir,[261] Rh,[262] Mo,[263] Co,[264] Ni[265] ou Fe.[266] Le métal le plus utilisé en catalyse homogène en transfert d'hydrogène est le ruthénium de part sa bonne réactivité et son prix modéré.[267]

Les réactions biphasiques eau / phase organique, en présence d'un catalyseur homogène ont été développées pour les réductions avec du formiate de sodium. Pour la réduction d'aldéhydes en présence de $RuCl_2(PPh_3)_3$, l'utilisation d'un agent de transfert de phase est essentielle à l'obtention de conversions satisfaisantes. L'effet de cet additif est moins marqué pour la réduction de cétones. Le complexe de Wilkinson $RhCl(PPh_3)_3$ avec l'utilisation d'un excès de triphénylphosphine (Rh/PPh_3 = 1/10) donne de meilleurs résultats que le complexe

---

[258] F.-Z. Su, L. He, J. Ni, Y. Cao, H.-Y. He, K.-N. Fan, *Chem. Commun.* **2008**, 3531-3533.
[259] J. S. Cha, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 1032-1053.
[260] J. R. Ruiz, C. Jiménez-Sanchidrián, J. M. Hidalgo, J. M. Marinas, *J. Mol. Catal., A* **2006**, *246*, 190-194.
[261] R. Malacea, R. Poli, E. Manoury, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 729-752.
[262] M. Bernard, V. Guiral, F. Delbecq, F. Fache, P. Sautet, M. Lemaire, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120,* 1441-1446.
[263] L. Y. Kuo, D. M. Finigan, N. N. Tadros, *Organometallics* **2003,** *22,* 2422-2425.
[264] E. Mahjnowicz, S. Tyrlik, Z. Lasocki, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *72,* 269-276.
[265] S. Iyer, A. K. Sattar, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 1721-1725.
[266] a) R. H. Morris, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2282-2291; b) M. Darwish, M. Wills, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 243-255.
[267] S. Manzini, C. A. Urbina Blanco, S. P. Nolan, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3036-3044.

de ruthénium $RuCl_2(PPh_3)_3$.[268] L'influence des paramètres de la réaction a été étudiée.[269] Ainsi, l'agitation, la concentration du réducteur dans la phase aqueuse, la concentration du carbonyle dans la phase organique, le contre ion du catalyseur de transfert de phase ont une importance.

Une autre approche sans catalyseur de transfert de phase a été développée utilisant un complexe de ruthénium $RuCl_2(m\text{-}SPPh_2)_2$ soluble dans l'eau grâce à des ligands phosphines monosulfonatées *m*-sulphophényl-diphénylphosphine.[270] Ce complexe est capable de réduire en présence de formiate de sodium les aldéhydes insaturés en alcools allyliques sélectivement (Schéma 22). L'acétophénone et la chalcone ne sont pas réduites.

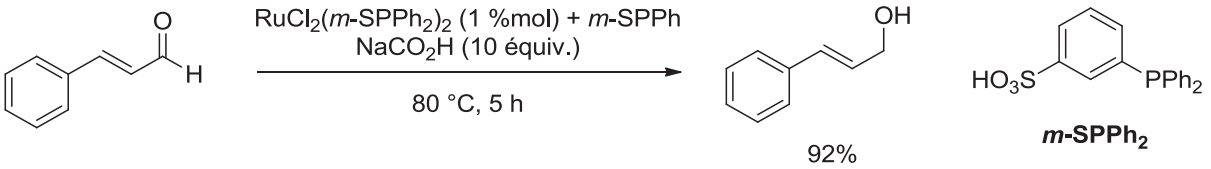


Schéma 22. Réduction d'aldéhydes insaturés dans l'eau par le formiate de sodium catalysée par $RuCl_2(m\text{-}SPPh_2)_2$ soluble dans l'eau

Le transfert d'hydrogène énantiosélectif avec l'isopropanol a été très étudié dans les années 90 avec notamment des complexes à base de Rh[271] et de Ru[272] en présence de ligands aminés.[273] C'est finalement le RuCl(*p*-cymène)-Ts-DPEN qui a permis de réduire l'acétophénone avec 95% de rendement et 97% *ee*.[274]

Afin de comparer les différents donneurs d'hydrogène le RuCl(*p*-cymène)-Ts-DPEN a été choisi. L'utilisation d'isopropanol comme solvant et réducteur permet de s'abstenir de l'utilisation d'hydrogène mais pas de l'utilisation de base. D'autre part, des contraintes thermodynamiques existent: la réaction est un équilibre entre deux alcools secondaires, le réducteur et le produit. Afin d'avoir un bon rendement, il est donc nécessaire de travailler à

---

[268] R. Bar, Y. Sasson, *J. Mol. Catal.* **1984**, *26*, 321-332.
[269] R. Bar, L. K. Bar, Y. Sasson, J. Blum, *J. Mol. Catal.* **1985**, *33*, 161-177.
[270] a) F. Joó, A. Bényei, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *363*, C19-C21; b) F. Joó, A. Bényei, *J. Mol. Catal.* **1990**, *58*, 151-163.
[271] a) P. Gamez, F. Fache, P. Mangeney, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6897-6898; b) P. Gamez, B. Dunjic, F. Fache, M. Lemaire, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1417-1418; c) P. Gamez, F. Fache, M. Lemaire, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 705-718; d) F. Touchard, P. Gamez, F. Fache, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38,* 2275-2278; e) M. Bernard, Vincent Guiral, F. Delbecq, F. Fache, P. Sautet, M. Lemaire, *J. Am. Chem. Soc.* **1998,** *120,* 1441-1446.
[272] J.-P. Genêt, V. Ratovelomanana-Vidal, C. Pinel, *Synlett* **1993**, 478-480.
[273] F. Fache, E. Schulz, M. L. Tommasino, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2000,** *100,* 2159-2231.
[274] S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562-7563.

haute dilution. De part cette réversibilité, l'excès énantiomérique peut être dégradé.[275] L'utilisation de triéthylamine / acide formique permet de travailler plus concentré car la réaction est irréversible.[275] Une augmentation de l'excès énantiomérique pour la 4'-méthoxyacétophénone de 70 à 97% *ee* a été également observée en passant de l'isopropanol au formiate de triéthylammonium.[275] L'utilisation de formiate de sodium dans l'eau a permis de s'affranchir de triéthylamine et d'augmenter l'efficacité de la réaction. L'acétophénone est complètement réduite en 1 h avec 94% *ee* avec le formiate de sodium dans l'eau contre seulement 2% avec l'acide formique / triéthylamine.[276] Différents ligands aminés ont été étudiés en conditions aqueuses (Schéma 23).[194] Les ligands à base d'amino alcool conduisent à des excès énantiomériques moyens. La cyclohexanediamine induit des excès énantiomériques faibles mais la présence d'un groupement tosyle sur l'une des amines permet de passer de 17% à 85% *ee*. Finalement, la *N*-tosyldiphényléthylènediamine (Ts-DPEN) permet de gagner 10% de *ee* et d'atteindre 95% *ee* en 1 h à 40 °C.

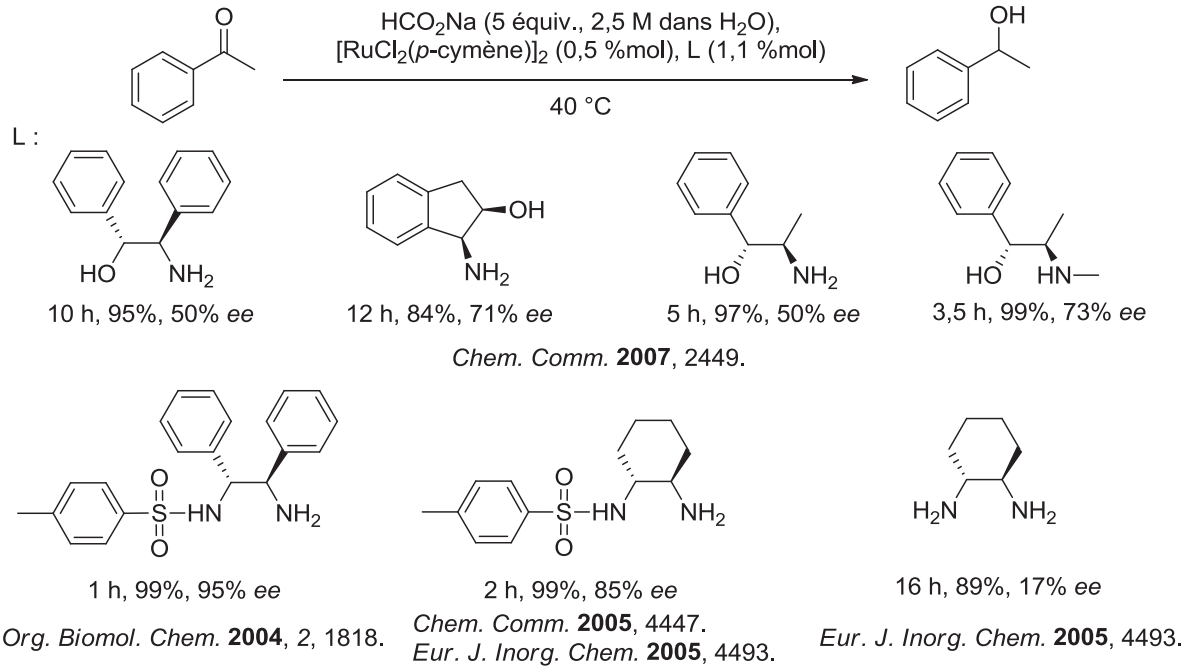


Schéma 23. Réduction de l'acétophénone par le formiate de sodium catalysée par différents catalyseurs de ruthénium

De manière générale, l'activité du catalyseur dépend du pH de la phase aqueuse. Ce pH optimum est lié à la structure du ligand et du substrat à réduire. Par exemple, pour le complexe $[(\eta^6\text{-}C_6Me_6)Ru^{II}(biPyr)(SO_4)]$, le pH optimum de réduction de l'acétophénone est 4.

[275] A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521-2522.
[276] X. Wu, X. Li, W. Hems, F. King, J. Xiao, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1818-1821.

L'acide jouant le rôle d'activateur du carbonyle.[277] Le même constat a été fait pour le complexe de phénanthroline.[278] Dans le cas du Ts-DPEN, le pH doit être maintenu entre 5 et 8 afin d'obtenir les meilleures conversions.[279]

Outre la réduction de cétones en alcools, la réduction de cétones par transfert d'hydrogène peut mener à l'obtention d'alcanes correspondants en présence de nickel[280a] ou de palladium hétérogène.[280b]

2.2.4. Réduction des carbonyles par les hydrosilanes et hydrosiloxanes

Les hydrosilanes et hydrosiloxanes comme source d'hydrogène ont été très étudiés et leur réactivité vis-à-vis des fonctions organiques a été discutée récemment dans un ouvrage de Larson et Fry.[195a]

2.2.4.1. Réduction des carbonyles par les hydrosilanes

Les silanes réduisent les carbonyles en alcools en présence de fluorure[281] ou d'autres bases de Lewis. L'utilisation d'organocatalyseurs chiraux a permis le développement d'une version asymétrique notamment avec le trichlorosilane qui est inerte en l'absence de base de Lewis. Le *N*-formyl-α'-(2,4,6-triéthylphényl)-L-proline catalyse la réduction de cétones aromatiques par le trichlorosilane avec de très bons excès énantiomériques et une bonne chimiosélectivité (Schéma 24). Les esters, nitro, halogénures et alcènes ne sont pas réduits dans ces conditions.[282]

---

[277] S. Ogo, T. Abura, Y. Watanabe, *Organometallics* **2002**, *21*, 2964-2969.
[278] J. Canivet, L. Karmazin-Brelot, G. Süss-Fink, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3202-3211.
[279] X. Wu, X. Li, F. King, J. Xiao, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3407-3411.
[280] a) D. R. Zuidema, S. L. Williams, K. J. Wert, K. J. Bosma, A. L. Smith, R. C. Mebane, *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 2927-2931; b) S. Ram, L. D. Spicer, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3741-3744.
[281] R. J. P. Corriu, R. Perz, C. Réyé, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 999-1009.
[282] Y. Matsumura, K. Ogura, Y. Kouchi, F. Iwasaki, O. Onomura, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3789-3792.

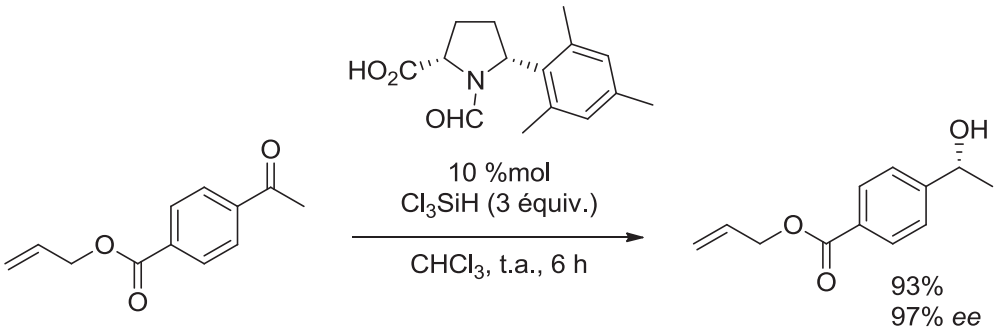


Schéma 24. Réduction énantiosélective de cétone aromatique par le trichlorosilane activé par une base de Lewis chirale

L'hydrosilylation énantiosélective catalysée par des métaux a été beaucoup étudiée[195b] et les avancements jusqu'en 2003 ont été rassemblés par Olivier Riant.[195c]

Suite à la découverte du catalyseur de Wilkinson, l'hydrosilylation énantiosélective a été développée à partir de catalyseurs de rhodium.[283] Le groupe de Nishiyama rapporte en 1991 la réduction d'acétophénone avec 94% *ee* par le diphénylsilane avec comme ligand la 2,6-bis[4'-(*S*)-isopropyloxazolin-2'-yl]pyridine (*i*-Pr-PYBOX) en excès (Schéma 25).[284a] Bien qu'induisant de bons excès énantiomériques avec de bons rendements sur les cétones aromatiques, les excès énantiomériques sur les cétones aliphatiques restent modérés (<70% *ee* en général). Les ligands phosphorés tel que le *n*-Bu-TRAP conduisent sur l'acétophénone à des excès comparables et sont applicables sur une plus large gamme de substrats, notamment sur les cétones aliphatiques (>80% *ee*).[284b,c]

[283] K. Riener, M. P. Högerl, P. Gigler, F. E. Kühn, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 613-621.

[284] a) H. Nishiyama, M. Kondo, T. Nakamura, K. Itoh, *Organometallics* **1991,** *10,* 500-508; b) R. Kuwano, M. Sawamura, J. Shirai, M. Takahashi, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5239-5242; c) M. Sawamura, R. Kuwano, Y. Ito, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 111-113; d) D. A. Evans, F. E. Michael, J. S. Tedrow, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3534-3543; e) L. H. Gade, V. César, S. Bellemin-Laponnaz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1014-1017.

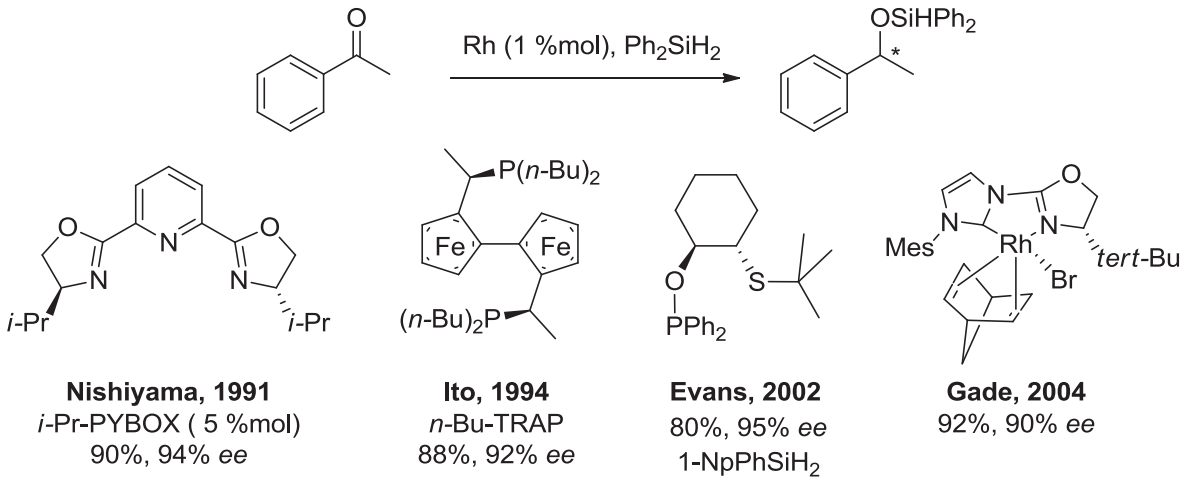


Schéma 25. Réduction de l'acétophénone par Ph_2SiH_2

D'autres ligands basés sur un mélange d'hétéroatomes mixtes[284d] ou sur des carbènes hétérocycliques ont été développés récemment et présentent de bonnes énantiosélectivités sur les cétones aromatiques et aliphatiques.[284e] Cependant, les excès énantiomériques de ces systèmes sont limités aux bis(aryl)silanes qui sont onéreux.

Le triéthylsilane en présence de $PdCl_2$ (10 %mol) dans l'éthanol réduit le benzaldéhyde en toluène à température ambiante en 30 min.[285a] Les auteurs ont montrés que la nature du contre-ion était importante. En présence de $Pd(OAc)_2$ seulement 18% de toluène est observé dans les mêmes conditions. En revanche, dans le DMF en présence de $Pd(OAc)_2$ (0,5 %mol), l'acétophénone est réduite quantitativement en éther silylé correspondant. L'utilisation de Pd [(*R*,*R*)-BINAP]Cl_2 n'induit aucun excès énantiomérique. Dans ces conditions ($Pd(OAc)_2$ (0.5 %mol), Et_3SiH (6 mmol), dry DMF (10 ml), 25 °C, 1 h.), le benzaldéhyde est réduit préférentiellement aux imines et alkynes en revanche la déhalogénation est observée.[285b]

Par la suite, le développement de catalyseurs moins onéreux à partir de métaux plus abondants a été étudié à partir de Mo,[286] et en version asymétrique à partir de Ti,[287] Cu,[288] Zn,[289] Co,[290] Fe[266,291] et Ni.[292]

---

[285] a) M. Mirza-Aghayan, R. Boukherroub, M. Rahimifard, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 3567-3570; b) P. V. Chouthaiwale, V. Rawat, A. Sudalai, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 148-150.

[286] S. C. A. Sousa, I. Cabrita, A. C. Fernandes, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5641-5653.

[287] a) R. L. Halterman, T. M. Ramsey, Z. Chen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2642-2644; b) K. Rahimian, J. F. Harrod, *Inorg. Chim. Acta* **1998**, *270*, 330-336.

[288] a) S. Sirol, J. Courmarcel, N. Mostefai, O. Riant, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4111-4113; b) S.-B. Qi, M. Li, S. Li, J.-N. Zhou, J.-W. Wu, F. Yu, X.-C. Zhang, A. S. C. Chan J. Wu, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 929-937; c) J.-N. Zhou, Q. Fang, Y.-H. Hu, L.-Y. Yang, F.-F. Wu, L.-J. Xie, J. Wu, S. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1009-1017; d) R. Moser, Ž. V. Bošković, C. S. Crowe, B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7852-7853.

Le cuivre en présence de ligands phosphorés analogues du BINAP permettent l'hydrosilylation avec de bons excès énantiomériques des cétones aromatiques,[288a] arylcycloalkylcétones,[288b] des alkylarylcétones substituées par un halogénure[288c] ainsi que des cétones α,β-insaturées substituées en position α sans réduction de la double liaison.[288d] Récemment, les ligands carbènes ont attiré plus d'attention, le mécanisme, la nature du silane utilisé et l'utilisation de base de Lewis comme activateur ont été rationalisés.[293] Albright et Gawley en 2011 ont rapporté la réduction de cétones aromatiques et aliphatiques par le Et_2SiH_2 et Ph_2SiH_2 catalysée par (*R*,*R*,*R*,*R*)-CuPhEt avec des excès énantiomériques jamais égalés en hydrosilylation et en hydrogénation à température ambiante en 1 h (Schéma 26).[294] Par exemple, la 2-octanone est réduite avec 77% de rendement et 94% d'excès énantiomérique. La chimiosélectivité n'est pas précisée et des conditions basiques sont nécessaires à l'activation.

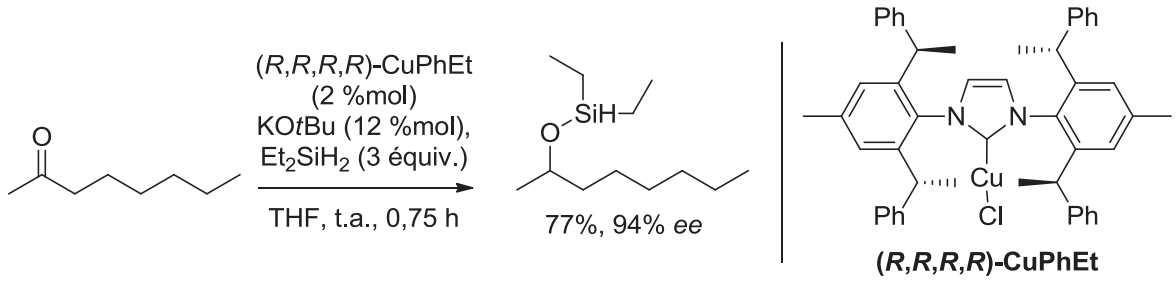


Schéma 26. Réduction énantiosélective de 2-octonone catalysée par (*R*,*R*,*R*,*R*)-CuPhEt

Un complexe de manganèse (^{Ph_2PPr}PDI)Mn) avec un ligand de type bis(imino)pyridine a été rapporté en hydrosilylation de cétones à températrure ambiante avec une très bonne efficacité (TOFs jusqu'à 76 800 h^{-1}).[295] L'acétophénone est réduite par le $PhSiH_3$ en quantité proche de la stœchiométrie par hydrures avec une conversion supérieure à 99% en 6,5 h en présence de 0,33-0,5 %mol de (^{Ph_2PPr}PDI)Mn (Schéma 27). La chimiosélectivité et énantiosélectivité n'a pas été étudiée. Les esters sont aussi réduits en éther silylés dans ces conditions sur des temps plus longs.

---

[289] S. Liu, J. Peng, H. Yang, Y. Bai, J. Li, G. Lai, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1371-1375.

[290] T. Inagaki, L. T. Phong, A. Furuta, J.-I. Ito, H. Nishiyama, *Chem. − Eur. J.* **2010**, *16*, 3090-3096; F. Yu, X.-C. Zhang, F.-F. Wu, J.-N. Zhou, W. Fang, J. Wu, A. S. C. Chan, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5652-5654.

[291] M. Flückiger, A. Togni, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4353-4360.

[292] F.-F. Wu, J.-N. Zhou, Q. Fang, Y.-H. Hu, S. Li, X.-C. Zhang, A. S. C. Chan, J. Wu, *Chem. − Asian J.* **2012**, *7*, 2527-2530.

[293] T. Vergote, F. Nahra, A. Merschaert, O. Riant, D. Peeters, T. Leyssens, *Organometallics* **2014**, *33*, 1953-1963.

[294] A. Albright, R. E. Gawley, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19680-19683.

[295] T. K. Mukhopadhyay, M. Flores, T. L. Groy, R. J. Trovitch, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 882-885.

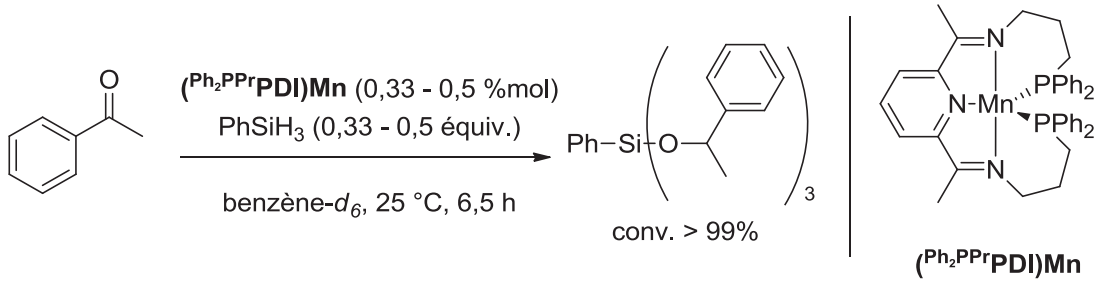


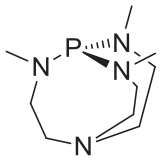
Schéma 27. Réduction de l'acétophénone par $PhSiH_3$ en présence de complexe de manganèse

Les cétones peuvent également être réduites en alcanes par les hydrosilanes. Les cétones aromatiques sont réduites en alcanes en présence de ZnI_2 en quantité stœchiométrique,[296a] ou avec une quantité catalytique d'halogénure d'indium.[296b,c] De manière plus générale les cétones aliphatiques et aromatiques sont réduites en alcanes en présence de $Ga(OTf)_3$.[296d]

2.2.4.2. Réduction des carbonyles par les hydrosiloxanes

PMHS

Le PMHS réduit les carbonyles en alcools en présence de bases de Lewis telles que des fluorures,[281,297] d'organocatalyseur phosphorés P1[298] ou récemment de KOH ou de *tert*-BuOK.[299] En présence de KOH ou de *tert*-BuOK, les cétones et les esters sont réduits en alcools avec de bons rendements et de bonnes sélectivités. Les dérivés nitro, les nitriles et les pyridines restent inchangés (Schéma 28).



P1

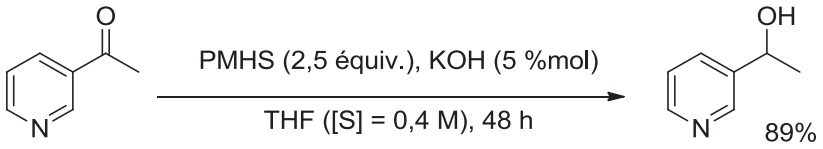


Schéma 28. Réduction de la 3-acétylpyridine par le PMHS et d'une quantité catalytique de potasse

Buchwald rapporte en 1994 l'utilisation d'un complexe de titane chiral en présence de *n*-BuLi.[300] Des excès énantiomériques excellents ont été obtenus pour les cétones aromatiques

[296] a) Z. Li, G. Deng, Y.-C. Li, *Synlett* **2008**, 3053-3057; b) T. Miyai, M. Ueba, A. Baba, *Synlett* **1999**, 182-184; c) N. Sakai, K. Nagasawa, R. Ikeda, Y. Nakaike, T. Konakahara, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3133-3136; d) G. K. S. Prakash, C. Do, T. Mathew, G. A. Olah, *Catal. Lett.* **2011**, *141*, 507-511.
[297] M. D. Drew, N. J. Lawrence, D. Fontaine, L. Sekhri, S. A. Bowles, W. Watson, *Synlett* **1997**, 989-991.
[298] Z. Wang, A. E. Wroblewski, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **1999,** *64,* 8021-8023.
[299] K. Revunova, G. I. Nikonov, *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 839-845.
[300] M. B. Carter, B. Schiatt, A. Guticrrez, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11667-11670.

(97% *ee* sur l'acétophénone). Les halogenures, méthoxy et CF_3 sont tolérés. Le cuivre en présence d'un ligand bidentate diaryl phosphine (analogues du BINAP) et d'une quantité catalytique de base réduit les cétones aromatiques avec d'excellents excès énantiomériques (98% *ee* sur l'acétophénone).[301] Le Sn,[302] le zinc[303] et le fer[304] ont été décrits en hydrosilylation énantiosélective de cétones cependant les excès énantiomériques restent faibles. Plus récemment, le nickel en présence de ligands phosphines a été rapporté pour réduire les carbonyles avec une chimiosélectivité moyenne.[305] Les dérivés nitro et alcènes sont partiellement réduits et les halogénures inhibent partiellement la réaction.

En présence de palladium, les cétones aromatiques sont réduites en alcanes.[306] Le $B(C_6F_5)_3$,[307] et le $FeCl_3$[308] catalysent la réduction des cétones aromatiques et aliphatiques en alcanes. En présence de $B(C_6F_5)_3$ les conditions sont très douces (température ambiante, 20 minutes) et une très bonne chimiosélectivité est observée. Les alcènes, halogénures et esters ne sont pas réduits. Le $B(C_6F_5)_3$ reste cependant onéreux.

TMDS

Le TMDS (1,1,3,3-tétraméthyldisiloxane) en comparaison a été peu utilisé. Bien que testé lors de la phase d'optimisation de la mise en place de méthodologies, il est peu sélectionné pour le reste de l'exemplification.[299,303d]

Il a été étudié pour la réduction de cétones en présence de complexes homogènes de Rh, Pd et Pt.[309] Le platine bien que moins réactif que le rhodium et que le palladium, est plus sélectif.

---

[301] a) B. H. Lipshutz, K. Noson, W. Chrisman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12917-12918; b) B. H. Lipshutz, A. Lower, K. Noson, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4045-4048; c) C.-T. Lee, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4187-4190; d) X.-C. Zhang, F.-F. Wu, S. Li, J.-N. Zhou, J. Wu, N. Li, W. Fang, K. H. Lam, A. S. C. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1457-1462; e) M. Li, B. Li, H.-F. Xia, D. Ye, J. Wu, Y. Shi, *Green Chem.* **2014**, *16*, 2680-2688.

[302] a) S. Nitzche, M. Wick, *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 96-96; b) N. J. Lawrence, S. M. Bushell, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4507-4512; c) G. Chelucci, D. Muroni, I. Manca, *J. Mol. Catal. A*: Chem. **2005**, *225*, 11-14.

[303] a) H. Mimoun, *J. Org. Chem.* **1999**, *64,* 2582-2589; b) V. Bette, A. Mortreux, D. Savoia, J.-F. Carpentier, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 289-302; c) S. Gérard, Y. Pressel, O. Riant, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1889-1891; d) K. Junge, K. Möller, B. Wendt, S. Das, D. Gördes, K. Thurow, M. Beller, *Chem. – Asian J.* **2012**, *7*, 314-320.

[304] D. Addis, N. Shaikh, S. Zhou, S. Das, K. Junge, M. Beller, *Chem. – Asian J.* **2010**, *5*, 1687-1691.

[305] J. Zheng, C. Darcel, J.-B. Sortais, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 81-84.

[306] R. J. Rahaim Jr., R. E. Maleczka Jr., *Org Lett.* **2011**, *13*, 584-587; b) H. Wang, L. Li, X.-F. Bai, J.-Y. Shang, K.-F. Yang, L.-W. Xu, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 341-347.

[307] S. Chandrasekhar, Ch. R. Reddy, B. N. Babu, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9080-9082.

[308] C. Dal Zotto, D. Virieux, J.-M. Campagne, *Synlett* **2009**, 276-278.

[309] V. V. Zuev, D. A. de Vekki, A. E. Kuchaev, M. V. Vorob'ev, N. K. Skvortsov, *Russ. J. Gen. Chem.* **2004**, *74*, 1679-1685.

Le TMDS en présence de palladium sur charbon réduit les cétones et aldéhydes aliphatiques et aromatiques en alkoxysilanes à température ambiante (Schéma 29).[310] Ceci est particulier car le palladium est connu pour réduire difficilement les cétones et aldéhydes aliphatiques et pour réduire les carbonyles aromatiques en alcanes.

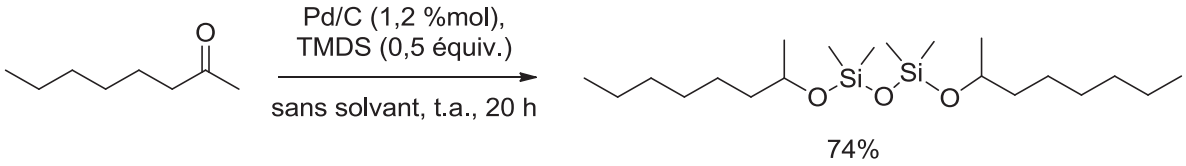


Schéma 29. Réduction de la 2-octanone par le TMDS catalysée par le Pd/C

Le TMDS réduit les composés carbonylés en présence d'Au/TiO_2.[311] Le TMDS a été choisi comme étant le plus réactif des hydrosilanes testés. La réaction est finie en moins d'une heure à 65 °C. La chimiosélectivité n'a pas étudiée. Les carbonyles insaturés sont majoritairement réduits en position 1-2 (aldéhyde cinnamique 92%, cyclohexènone 65%). Une réaction de compétition entre TMDS et PMDS (1,1,1,3,3-pentaméthyldisiloxane) a montré que le TMDS réagit 20 fois plus vite que le PMDS.

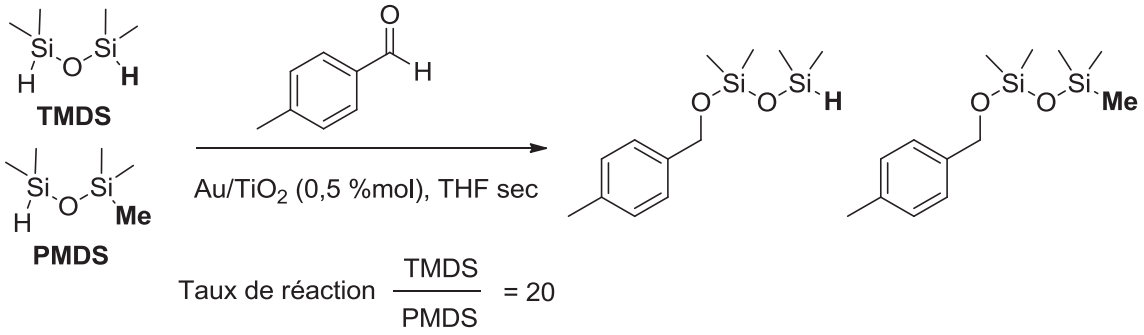


Schéma 30. Réaction de compétition entre le TMDS et le PMDS

Finalement, aucune réduction énantiosélective de cétones par le TMDS n'a été rapportée à ce jour.

2.2.5. Conclusion

Les outils synthétiques pour la réduction de cétones à la disposition du chimiste organicien sont nombreux. Ils présentent malgré tout des avantages et des inconvénients.

---

[310] L. Pehlivan, E. Métay, O. Boyron, P. Demonchaux, G. Mignani, M. Lemaire, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4687-4692.

[311] E. Vasilikogiannaki, I. Titilas, C. Gryparis, A. Louka, I. N. Lykakis, M. Stratakis, *Tetrahedron* **2014**, 10.1016/j.tet.2014.03.094.

Les hydrures d'aluminium sont peu sélectifs, les sels d'aluminium sont difficiles à séparer du mélange réactionnel. La réduction énantiosélective par les hydrures de bore repose essentiellement sur les boranes inflammables, onéreux et toxiques. Des systèmes utilisant le $NaBH_4$ comme réducteur sont à l'étude mais restent moins efficaces.

L'hydrogène moléculaire reste le réducteur idéal. Des catalyseurs homogènes efficaces et sélectifs ont été développés y compris de manière énantiomérique avec de très bons excès. Cependant, aucun catalyseur universel n'existe. Chaque substrat est différent et nécessite une optimisation. Les conditions d'hydrogénation restent généralement basiques restreignant leurs utilisations aux substrats sensibles (risque de réaction de Michael par exemple). Les catalyseurs les plus efficaces restent à base de métaux nobles onéreux.

L'hydrogénation par un système hétérogène est très dépendante du catalyseur et de sa préparation. La chimiosélectivité est difficile à atteindre sur des substrats multi-fonctionnels. Plus simplement, le défi majeur dans ce domaine reste la réduction sélective de carbonyles α,β-insaturés en alcools allyliques.

Le mode d'activation en transfert d'hydrogène permet dans certains cas de pallier aux limitations de l'hydrogénation comme l'utilisation de conditions acides avec le formate de triéthylammonium. Ces conditions restent inefficaces sur certains substrats.

Les silanes induisent de très bonnes chimio- et énantio-sélectivités en présence du métal adéquat. Ils sont cependant trop onéreux, utilisés en excès, toxiques et peuvent libérer du SiH_4. Aucun système utilisant le PMHS ou le TMDS n'est capable pour l'instant de rivaliser avec les silanes sur la réduction énantiosélective de cétones aliphatiques.

Finalement, la réduction énantiosélective de substrats aliphatiques peu encombrés reste difficile, de même que les énones et ynones.

2.3. Résultats et discussion

2.3.1. Résultats précédents au laboratoire et présentation du projet

2.3.1.1. Résultats de master de Du Nan

Un travail préliminaire réalisé au laboratoire lors du master de Mlle Du Nan a consisté dans un premier temps à reproduire les résultats de Johnstone[312] sur la réduction de nitrobenzène en

[312] I. D. Entwistle, A. E. Jackson, R. A. W. Johnstone, R. P. Telford, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 443-444.

aniline dans le THF par l'hypophosphite de sodium à 30% en masse dans l'eau en présence de palladium sur charbon (Schéma 31).

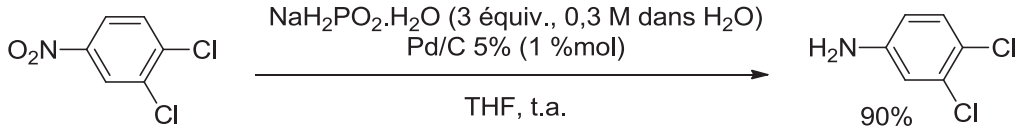


Schéma 31. Réduction du 3,4-dichloronitrobenzène dans les conditions de Johnstone

Ces conditions ont été ensuite appliquées à l'acétophénone puis optimisées afin de s'abstenir de l'utilisation de THF hydrosoluble. Les conditions mises au point utilisent l'hypophosphite de sodium en présence de palladium sur charbon en milieu biphasique toluène / eau en présence de catalyseur de transfert de phase (Schéma 32). Dans ces conditions, les cétones aliphatiques ne sont pas réduites et les alcènes sont réduits préférentiellement.

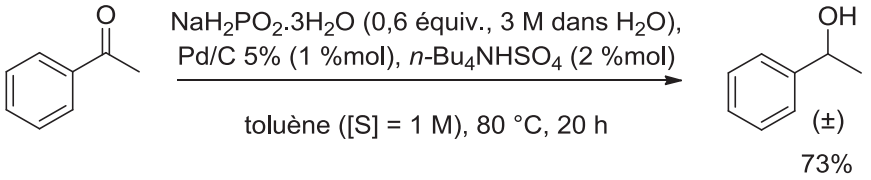


Schéma 32. Travaux de Du Nan sur la réduction de l'acétophénone par l'hypophosphite de sodium en présence de palladium sur charbon

Face à ce manque de sélectivité, la nature du métal a été modifiée. Le complexe de ruthénium en phase homogène, bien connu pour donner de bonnes chimiosélectivités en faveur de la réduction de carbonyles, a été envisagé.[20,193,194] La réduction de cétones par l'acide phosphinique en présence d'une quantité stœchiométrique de triéthylamine et de $RuCl_2(PPh_3)_3$ a déjà été rapportée.[117] En revanche, la réduction en milieu biphasique eau / solvant organique n'est pas connue avec un catalyseur homogène. En effet, l'hypophosphite a longtemps été considéré être un donneur d'hydrogène limité à la catalyse hétérogène. D'autre part, une étude approfondie sur la réduction de cétones prochirales avec l'hypophosphite n'est pas connue. Il a paru intéressant de mettre à profit la nature inorganique de l'hypophosphite de sodium (majoritairement soluble dans l'eau) afin de réaliser une réduction de cétones en milieu biphasique eau / phase organique avec une catalyse homogène au ruthénium. Les résultats obtenus ont conduit à l'étude de la réduction énantiosélective de cétones avec de l'hypophosphite de sodium.

2.3.1.2. Résultats de thèse de Marc Baron

En même temps que notre étude, Marc Baron lors de ses travaux de thèse a élaboré une voie de synthèse de tétrahydro-*β*-carbolines comprenant la réduction de nitroindoles en tryptamines non naturelles (Schéma 33).

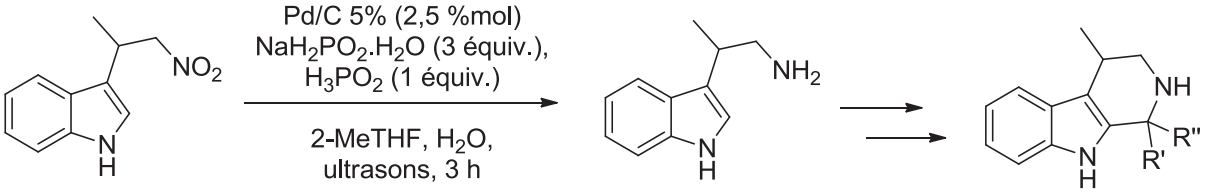


Schéma 33. Réduction de nitroindoles en tryptamines non naturelles pour la synthèse de tétrahydro-*β*-carbolines

Les méthodes existantes de réduction de nitro aliphatiques possédant des limitations, il a développé une méthode utilisant l'hypophosphite de sodium et l'acide phosphinique en association avec le palladium sur charbon (2,5 %mol) et un mélange biphasique de solvants 2-MeTHF / eau sous activation ultrasons (Schéma 34).[150] Ces conditions ont ensuite été appliquées à différents nitro aromatiques. La 4'-nitroacétophénone a été réduite en 4-éthylaniline avec 3% de rendement.

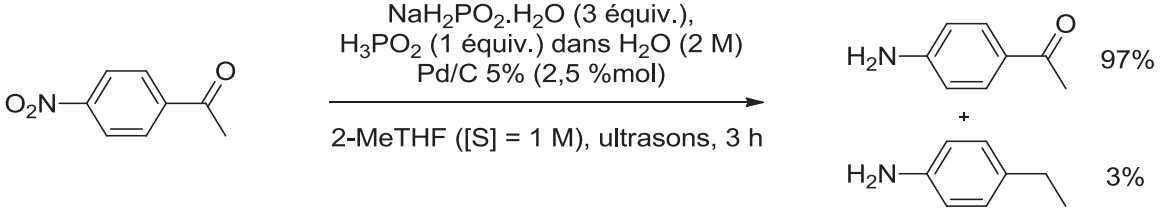


Schéma 34. Résultats de Marc Baron sur la réduction de 4'-nitroacétophénone par l'hypophosphite de sodium en présence de Pd/C

Bien que l'utilisation du palladium soit connue pour la réduction des cétones aromatiques[234,235,280,306] et des alcools benzyliques[313] en alcanes, cela était surprenant au vu des résultats obtenus par Mlle Du Nan.

Il a paru intéressant de déterminer des conditions permettant la réduction sélective commutative de cétones en alcools ou en alcanes en présence de palladium sur charbon comme catalyseur hétérogène avec un système de solvant biphasique (la phase protique étant le solvant de l'hypophosphite de sodium).

2.3.1.3. Présentation du projet

[313] a) J. Muzart, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9423-9463; b) S. Sawadjoon, A. Lundstedt, J. S. M. Samec, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 635-642.

Ce travail est divisé en trois parties. Une première étude a été menée sur la réduction de cétones en alcools par l'hypophosphite de sodium catalysée par un complexe homogène de ruthénium en milieu biphasique eau / milieu organique.

Une seconde étude a consisté à déterminer des conditions permettant la réduction de cétones en alcools vis à vis de l'alcane en présence de palladium sur charbon avec les avantages d'un système hétérogène et d'une meilleure réactivité. Finalement, une version asymétrique a été développée en présence de ruthénium homogène.

2.3.2. Réduction non asymétrique de cétones

2.3.2.1. Réduction homogène catalysée au ruthénium

Khai *et al.* ont utilisé avec succès $RuCl_2(PPh_3)_3$ comme catalyseur pour la réduction de cétones en présence d'un mélange triéthylamine / acide phosphinique.[117] Un seul exemple décrit l'emploi de complexes de ruthénium associés aux dérivés de l'hypophosphite.

C'est avec ce même complexe, le $RuCl_2(PPh_3)_3$, que l'étude de la réactivité de l'hypophosphite de sodium a débuté. Un système biphasique eau / solvant organique a été évalué pour la réduction de l'acétophénone retenue comme substrat pour l'étude. Le choix d'un système biphasique suggérait l'hypothèse suivante : le substrat à reduire serait dans la phase organique ainsi que le catalyseur homogène, l'hypophosphite de sodium se situerait dans la phase aqueuse. Ainsi, l'emploi d'un catalyseur de transfert de phase semblait judicieux permettant le transfert de l'espèce réactive de la phase aqueuse vers la phase organique (Schéma 35). Les expériences suivantes ont donc été réalisées.

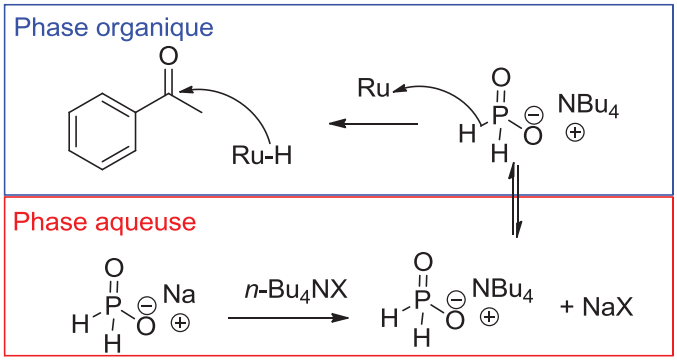
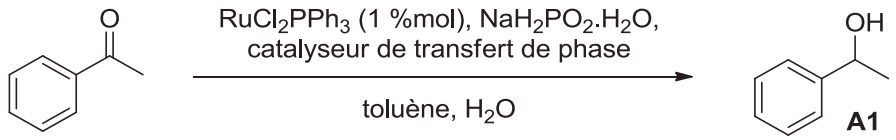


Schéma 35. Principe de réaction impliquant une catalyse par transfert de phase

La réduction de l'acétophénone par l'hypophosphite de sodium catalysée par $RuCl_2(PPh_3)_3$ dans des conditions biphasiques (toluène / eau) en présence d'un catalyseur de transfert de

phase (ici *n*-Bu_4NX, un tétrabutylammonium) donne des conversions faibles de 17% maximum (Tableau 1).

Tableau 1. Réduction biphasique de l'acétophénone catalysée par $RuCl_2PPh_3$ en présence d'un agent de transfert de phase



Entrée	$NaH_2PO_2.H_2O$ (équiv.)	Agent de transfert de phase	Temps (h)	Température (°C)	Conv. (%)[a]
1	1 + 2	*n*-Bu_4NBr (2 %mol)	2	60	0,5
2	5	*n*-Bu_4NCl (10 %mol)	5,5	80	5
3	5	*n*-Bu_4NCl (10 %mol)	19	100	17

[a] Conversion déterminée par RMN ^1H.

Suite à ces résultats, une réaction à l'interface a par la suite été envisagée par l'utilisation d'une phosphine soluble dans l'eau, la TPPTS (tris(m-sulfophényl)phosphine de trisodium). Le catalyseur de ruthénium ligandé à la phosphine hydrosoluble se trouverait dans l'eau ainsi que l'hypophosphite de sodium. Après transfert de l'hydrure de l'hypophosphite de sodium au ruthénium, l'hydrure de ruthénium pourrait réduire la cétone à l'interface eau / phase organique (Schéma 36).

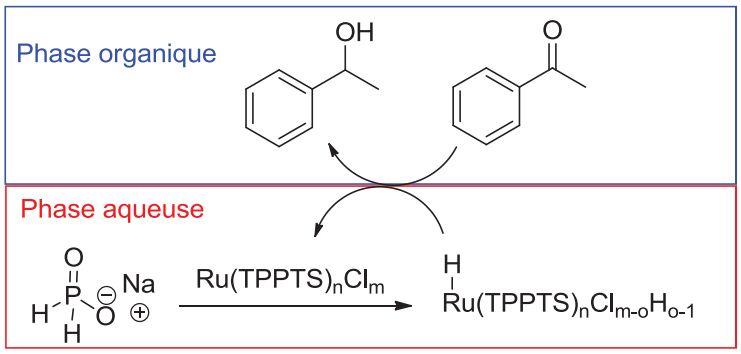
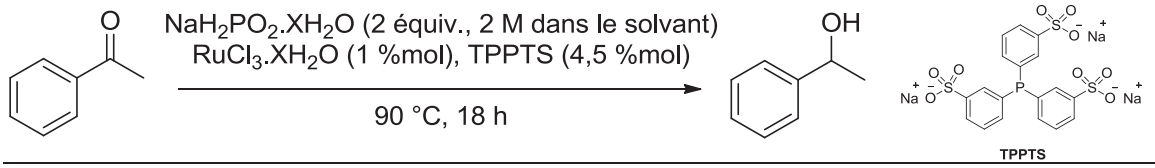


Schéma 36. Principe de la réaction à l'interface

Le pré-catalyseur de ruthénium choisi est le $RuCl_3.xH_2O$ suivant un exemple de la littérature.[242] La réaction permet l'obtention jusqu'à 10% de conversion en alcool en utilisant l'eau comme solvant pour l'hyphosphite de sodium après 18 h à 90 °C sans co-solvant additionnel (Tableau 2, entrée 1). L'utilisation de glycérol à la place de l'eau est moins

efficace avec une conversion de l'acétophénone de seulement 4% (Tableau 2, entrée 2). En l'absence de catalyseur aucune conversion en alcool n'est observée (Tableau 2, entrée 3).

Tableau 2. Réaction à l'interface avec un complexe de ruthénium TPPTS

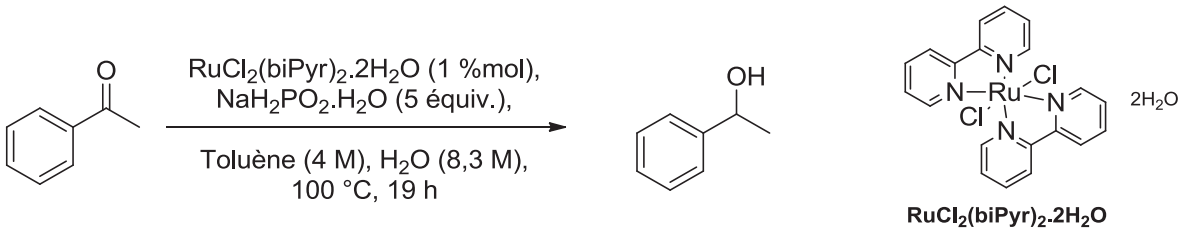


Entrée	Solvant	$RuCl_3.xH_2O$	TPPTS	Conversion (%)[a]
1	Eau	1	4,5	10
2	Glycérol	1	4,5	4
3	Glycérol	0	0	0

[a] Conversions en alcool déterminées par RMN ^{1}H.

Devant la faible réactivité des ligands phosphines et les études précédentes utilisant la triéthylamine comme additif, l'emploi de ligands aminés a été envisagé.[117] 37% de conversion en alcool dans un milieu biphasique eau / toluène en présence de transfert de phase a été obtenue en utilisant un complexe commercial le $RuCl_2(bipyridine)_2.2H_2O$ (Tableau 3, entrée 1).

Tableau 3. Influence du transfert de phase



Entrée	Catalyseur de transfert de phase (%mol)		Conv. (%)[a]
1[b]	*n*-Bu_4NCl	10	37
2	*n*-Bu_4NCl	10	20
3	*n*-Bu_4NCl	1	6
4	Aliquat 336 (chlorure de trioctylméthylammonium)	10	24
5	*n*-Bu_4NHSO_4	10	42

[a] Conversions déterminées par RMN ^1H; [b] $RuCl_2(biPyr)_2.2H_2O$ (5 %mol).

La diminution de la quantité de catalyseur et de transfert de phase a un impact négatif sur la réaction (Tableau 3, entrées 1-3). Si la longueur de chaîne n'a que peu d'influence, une amélioration de 12% est notée en changeant le contre ion (Tableau 3, entrées 2, 4 et 5).

L'influence du solvant a ensuite été étudiée (Tableau 4). L'absence de solvant ou l'utilisation de propionitrile donne de moins bons résultats qu'avec le toluène. Dans le 2-MeTHF une conversion de 32% *vs* 20% avec le toluène a été obtenue (Tableau 4, entées 1 et 4).

Tableau 4. Influence du solvant[a]

Entrée	Solvant	Conversion (%)[b]
1	toluène	20
2	aucun	6
3	propionitrile	6
4	2-MeTHF	32

[a] Conditions : acétophénone (2 mmol), $RuCl_2(biPyr)_2.2H_2O$ (1 %mol), $NaH_2PO_2.H_2O$ (5 équiv., 8,3 M dans H_2O), *n*-Bu_4NCl (10 %mol), solvant ([S] = 4 M), 100 °C, 19 h; [b] Conversions déterminées par RMN ^1H.

Ces différents résultats analysés, la réunion des meilleurs paramètres a été réalisée ($RuCl_2(biPyr)_2$ (1 mol%), $NaH_2PO_2.H_2O$, *N*-$BuHSO_4$ (10 mol%), 2-MeTHF, H_2O, 100 °C, 16 h) sans amélioration de la conversion, inférieure à 30%.

L'environnement du catalyseur a ensuite été considéré. Pour cela différents catalyseurs commerciaux ont été évalués sans ligands additionnels dans un premier temps. RuCl2(PPh3)3

et $RuCl_2(biPyr)_2$ donnent 20% de conversion (Tableau 5, entrées 1 et 2). Les précurseurs RuCl3 et $[RuCl_2(p\text{-cymène})]_2$ non stabilisés par la présence d'un ligand donnent seulement 7% de conversion (Tableau 5, entrées 3 et 4). Les ligands DMEDA (*N*,*N*'-diméthyléthylènediamine), TMEDA (*N*,*N*,*N*',*N*'-tétraméthyléthylènediamine) et pyridine n'améliorent pas cette conversion (Tableau 5, entrées 5-7). La présence de la 1,10-phénanthroline permet une conversion de 25-42% (Tableau 5, entrée 8). Avec la 1,10-phénanthroline comme ligand, l'addition de catalyseur de transfert de phase, de co-solvant, le dégazage de l'eau, l'utilisation des ultrasons, l'addition à froid et à chaud de l'hypophosphite ont été testés. Les rendements ne dépassent pas 40%.

Tableau 5. Influence des catalyseurs[a]

Entrée	'Ru'	Ligand	NaH_2PO_2 (équiv.)	Conv. (%)[b]
1	$RuCl_2(PPh_3)_3$	Aucun	5	17
2	$RuCl_2(biPyr)_2$	Aucun	5	20
3	$[RuCl_2(p\text{-cymène})]_2$	Aucun	5	6
4	$RuCl_3.xH_2O$	Aucun	5	7
5	$RuCl_3.xH_2O$	DMEDA	1.5	3
6	$RuCl_3.xH_2O$	TMEDA	1.5	4
7	$RuCl_3.xH_2O$	pyridine	5	7
8	$RuCl_3.xH_2O$	1,10-phénanthroline	5	25-42

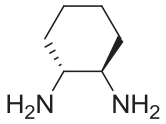
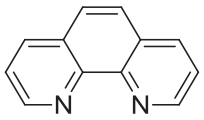
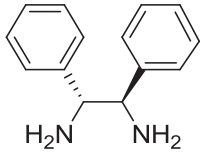
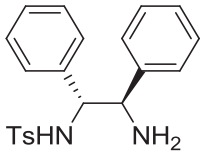
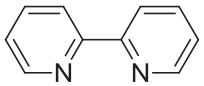
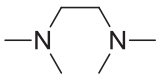
[a] Conditions : acétophénone (2 mmol), Ru (1 %mol), Ligand (2 %mol), $NaH_2PO_2.H_2O$ (8,3 M dans H_2O), *n*-Bu_4NCl (10 %mol), solvant ([S] = 4 M), 100 °C, 19 h; [b] Conversions déterminées par RMN ^1H.

Après ces différents essais, inspiré par la littérature concernant les réactions impliquant le formiate de sodium dans l'eau, un protocole décrit a été adapté à l'hypophosphite de sodium.[314] La réaction s'effectue sans co-solvant, sans agent de transfert de phase à 80 °C sur 13 h. La réduction de l'acétophénone en présence de $[RuCl_2(p\text{-cymène})]_2$ et de *trans*-cyclohexanediamine permet une conversion de 20% en alcool (Tableau 6, entrée 1). Au regard de ces résultats, d'autres ligands prometteurs ont été évalués. D'autres ligands de type amine aliphatique ont permis des conversions moyennes (Tableau 6, entrées 2 et 3) à faibles (Tableau 6, entrées 4 et 5). La phénanthroline n'améliore la conversion que de 10% (Tableau 6, entrée 6). La pyridine semble n'avoir aucun effet sur la réaction, par contre la bipyridine permet une conversion de 90% (Tableau 6, entrées 7 et 8). Finalement, une réaction contrôle

[314] J. Canivet, G. Labat, H. Stoeckli-Evans, G. Süss-Fink, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 4493-4500.

montre que sans ligand pratiquement aucune conversion n'est observée (Tableau 6, entrée 9). Le pH de départ de la réaction est de 2-3. Il a été montré dans le cas du formate de sodium et de $[(\eta^6\text{-}C_6Me_6)Ru(II)bipyridine(H_2O)]^{2+}$, le transfert d'hydrogène sur les cétones est pH dépendant et l'optimum est de 4.[277]

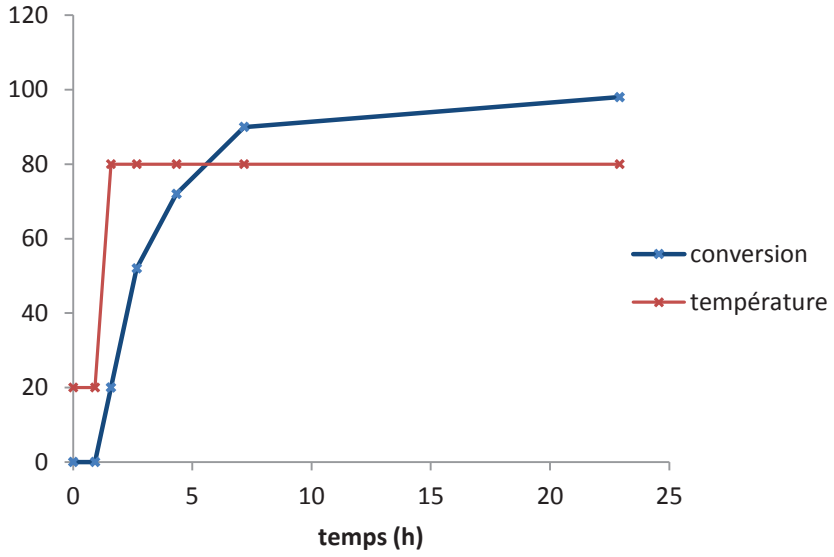
Tableau 6. Influence du ligand avec un précatalyseur $[RuCl_2(p\text{-cymène})]_2$[a]

Entrée	Ligand	Conv.[b] (%)	Entrée	Ligand	Conv.[b] (%)
1		20	6		30
2		60	7		5
3		30	8		90-98
4		0	9	Aucun	< 5
5		5			

[a] Conditions : acétophénone (2 mmol), $[RuCl_2(p\text{-cymène})]_2$ (1 %mol), Ligand (2,4 %mol), $NaH_2PO_2.H_2O$ (5 équiv., 2,5 M dans H_2O), 80 °C, 13 h; [b] Conversions déterminées par RMN ^1H.

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec un ligand aminé associé au $[RuCl_2(p\text{-cymène})]_2$ sans agent de transfert de phase ni co-solvant. La substitution de l'hypophosphite de sodium par l'acide phosphinique permet une conversion en alcool un peu plus faible qu'avec l'hypophosphite de sodium. La quantité de réducteur peut être réduite de 5 à 2,5 équivalents soit un léger excès sans perte de rendement significatif. La cinétique de la réaction a ensuite été étudiée (Graphique 1). La réaction atteint 90% de conversion après 7 h. Une conversion totale est atteinte après 18 à 24 h de réaction suivant les substrats.

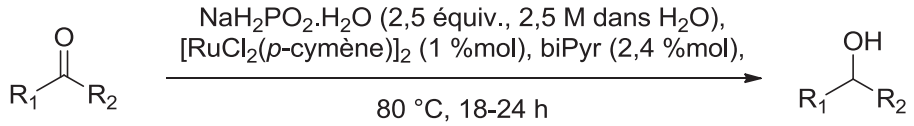
Graphique 1. Cinétique de la réaction

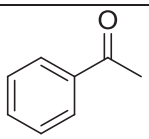
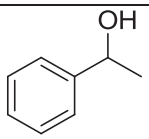
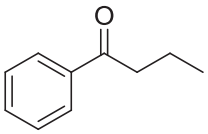
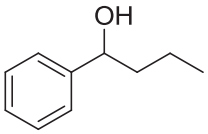
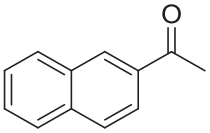
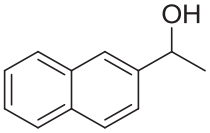
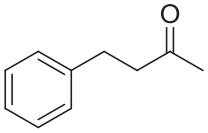
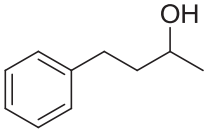
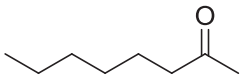
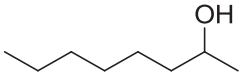
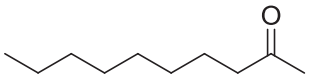
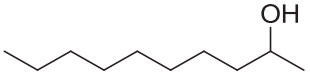
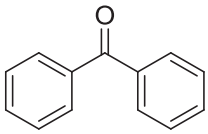
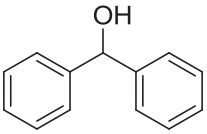


Suite au travail d'optimisation, les meilleurs résultats ont été obtenus avec les conditions suivantes : hypophosphite de sodium (2,5 équiv.) avec 1 %mol de $[RuCl_2(p\text{-cymène})]_2$ et 2,4 %mol de 2,2'-bipyridine à 80 °C pour 18 à 24 heures. Afin d'évaluer l'efficacité de ce système, différentes cétones ont été engagées dans ces conditions.

La réduction de dérivés de l'acétophénone n'est pas sensible à la longueur de la chaîne alkyle puisque la réduction de l'acetophénone et de la 1-phényl-1-butanone conduit à des rendements équivalents de 85-90% en **A1** et **A2** (Tableau 7, entrées 1 et 2). La 2-acétonaphtone est convertie en alcool **A3** avec un bon rendement de 74% (Tableau 7, entrée 3). Les cétones aliphatiques sont également réduites dans ces conditions. Ainsi, le 4-phénylbutan-2-ol **A4** et le 2-octanol **A5** sont isolés avec respectivement 75% et 50% de rendements (Tableau 7, entrées 4 et 5). Cependant, la 2-dodécanone est réduite très faiblement en **A6** avec 5% de conversion estimée par RMN (Tableau 7, entrée 6). Finalement, la benzophénone a été réduite avec un rendement modéré de 39% en alcool **A7** (Tableau 7, entrée 7). Le reste était du produit de départ n'ayant pas réagit.

Tableau 7. Réduction de différentes cétones



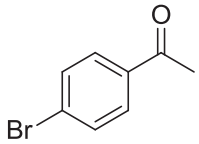
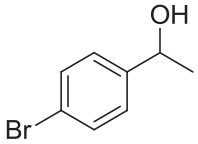
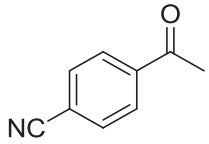
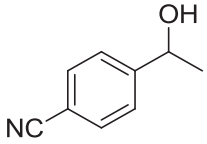
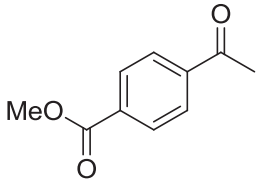
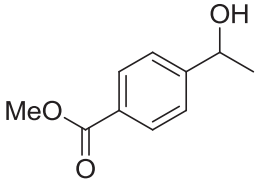
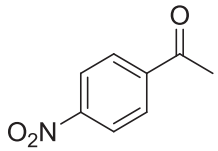
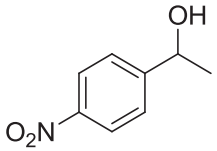
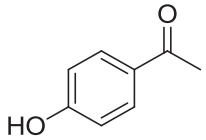
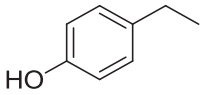
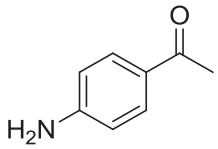
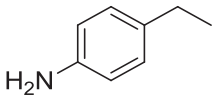
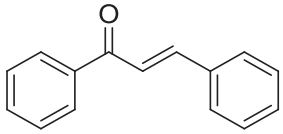
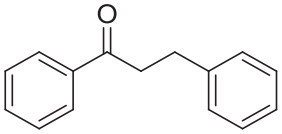
Entrée	Cétone	Produit (±)		Conv. (%)[a]	Rdt (%)[b]
1			**A1**	98	90
2			**A2**	93	85
3			**A3**	78	74
4			**A4**	80	75
5			**A5**	77	50
6			**A6**	5	N.D.
7			**A7**	40	39

[a] Conversions du produit de départ déterminées par RMN ^{1}H; [b] Rendements isolés en alcools; N.D. = non déterminé.

La réduction est chimiosélective vis à vis des halogènures, des nitriles et des esters puisque ces fonctions ne sont pas affectées lors de la réduction de la cétone (Tableau 8, entrées 1, 5 et 6). Malgré la nature solide de la *p*-bromoacétophénone et de la 2-acétonaphtone, un co-solvant n'est pas nécessaire à la réaction. Cependant, l'addition de toluène lors de la réduction de la *p*-bromoacétophénone ([S] = 5 M) permet d'atteindre 91% de conversion *vs* 82% en son absence (Tableau 8, entrées 1 et 2). Une dilution supplémentaire à 2,5 M n'apporte pas d'amélioration (Tableau 8, entrée 3). La réduction de la 4'-cyanoacétophénone sans solvant conduit à une faible conversion de 45% d'un mélange de produits (Tableau 8, entrée 4). Des problèmes de solubilité ont été observés. L'addition de toluène comme co-solvant ([S] = 2,5

M) conduit à l'alcool correspondant **A9** avec un bon rendement de 81% et une bonne sélectivité (Tableau 8, entrée 5).

Tableau 8. Réduction de différentes acétophénones fonctionnalisées[a]

Entrée	Cétone	Produit (±)		Solvant [S] = 2,5 M	Conv. (%)[b]	Rdt (%)[c]
1			**A8**	/	82	71
2				toluène[d]	91	91
3				toluène	90	90
4			**A9**	/	45[e]	N.D.
5				toluène	88	81
6			**A10**	2-MeTHF ([S] = 2 M)	N.D.	95
7			**A11**	/	30[f]	N.D.
8				toluène	34[f]	N.D.
9			**A12**	/	9	N.D.
10			**A13**	toluène	38	N.D.
11			**A14**	toluène	27	N.D.

[a] Conditions : cétone (2,5 mmol), $[RuCl_2(p\text{-cymène})]_2$ (1 %mol), biPyr (2,4 %mol), $NaH_2PO_2.H_2O$ (2,5 équiv., 2,5 M dans H_2O), 80 °C, 24 h; [b] Conversions du produit de départ déterminées par RMN ^1H (%); [c] Rendements isolés (%), N.D. = non déterminé; [d] [S] = 5 M; [e] Conversion de la cétone de départ, présence de 2 produits; [f] Conversion est déterminée par le rapport de l'aire des protons aromatiques du produit de départ sur la somme totale des aires des protons aromatiques, présence d'au moins 4 produits différents.

Le méthyl *p*-acétylbenzoate est réduit dans le 2-MeTHF avec 95% de rendement en alcool **A10** (Tableau 8, entrée 6). Le toluène a ensuite été utilisé pour les substrats suivants. La 4'-

nitro-, 4'-hydroxy-, 4'-amino-acétophénone et la chalcone sont difficilement réduites dans ces conditions avec une sélectivité pour l'alcool faible (Tableau 8, entrées 7-11). Le dérivé nitro donne un mélange de 4 produits (Tableau 8, entrées 7 et 8). La 4'-hydroxyacétophénone et la 4'-aminoacétophénone conduisent aux produits de désoxygénation correspondants **A12** et **A13** (Tableau 8, entrées 9 et 10). Enfin, la chalcone dans ces conditions est réduite en cétone saturée **A14** (Tableau 8, entrée 11).

Cette étude montre que la réduction de cétones se produit en présence d'un système associant le ruthénium et l'hypophosphite. La réaction est conduite à 80 °C pendant 18 h dans l'eau.

2.3.2.2. Réduction hétérogène catalysée au palladium

L'utilisation de catalyseur hétérogène recyclable a ensuite été envisagée. Le palladium sur charbon connu pour activer efficacement l'hypophosphite de sodium a été sélectionné. Lors de précédents travaux au laboratoire, la réduction de cétones catalysée par le palladium sur charbon a conduit à l'observation de deux produits l'alcool et l'alcane. Il a paru intéressant de déterminer des conditions opératoires permettant la réduction de cétones sélectivement soit en alcools soit en alcanes. La réduction sélective en alcane a été réalisée par Marc Baron et ne sera pas détaillée ici. Les conditions finales optimisées sont : à la cétone 1 M en solution dans le CPME, est ajouté le palladium sur charbon 5% (10 %mol), puis un mélange d'hypophosphite de sodium et d'acide phosphinique dans l'eau. Le tout est soumis aux ultrasons pendant 5 h ou chauffé à 100 °C pendant 16 h (Schéma 37).

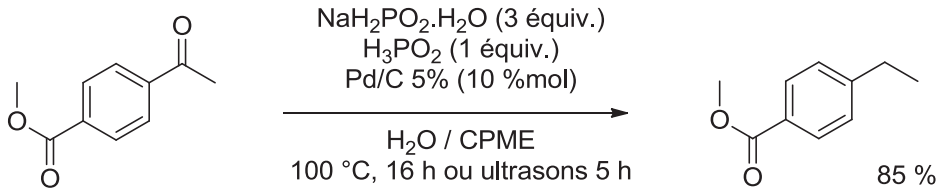
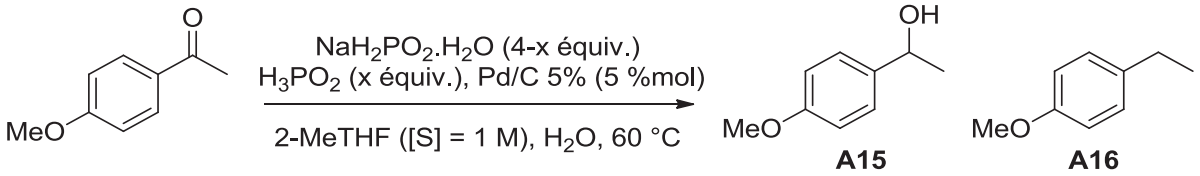


Schéma 37. Conditions optimisées de la réduction de cétones en alcanes

Pour la réduction sélective de cétones en alcools, la 4'-méthoxyacétophénone a été sélectionnée comme substrat d'optimisation. L'hypothèse est que l'effet électro-donneur du méthoxy en *para* ralentit la réduction en alcool mais facilite la réduction de l'alcool intermédiaire en alcane. Tout d'abord la réduction de la 4'-méthoxyacétophénone a été réalisée avec 5 %mol Pd/C, 3 équiv. NaH_2PO_2, 1 équiv. H_3PO_2, 2-MeTHF sous activation thermique pendant 14 h (Tableau 9, entrée 1). Une conversion presque totale en faveur du produit de désoxygénation a été observée. L'effet du pH sur la réaction a été étudié.

L'utilisation de l'hypophosphite de sodium seul (pH = 6,5) à la place d'un mélange hypophosphite de sodium / acide phosphinique (pH = 2) ne change ni la conversion ni la sélectivité (Tableau 9, entrées 1 et 2). L'hypophosphite de sodium seul, dans un tampon phosphate à la place de l'eau donne après seulement 5 heures une conversion totale en alcane (Tableau 9, entrée 3). L'addition d'un agent de transfert de phase tel que le chlorure de tétrabutylammonium (TBAC) permet en moins de 3 heures une excellente conversion de 96% avec une excellente sélectivité pour l'alcool (Tableau 9, entrée 4). L'addition de soude aux conditions précédentes conduit à une sélectivité similaire avec une chute de rendement (Tableau 9, entrées 4 et 5).

Tableau 9. Influence du pH sur la réduction de cétones catalysée au Pd/C

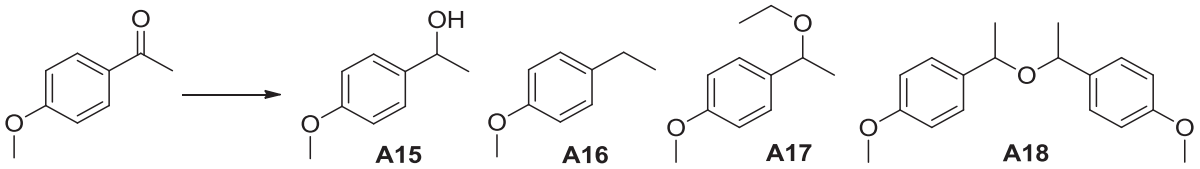


Entrée	NaH_2PO_2/H_3PO_2 (équiv.)	Additif	Tps (h)	Conv. (%)[a]	Ratio **A15**/**A16**[a]
1	3/1	/	14	93	0 / 100
2	4/0	/	13	100	0 / 100
3	4/0	tampon phosphate (pH = 7)	5	98	4 / 96
4	4/0	TBAC[b]	2,75	96	96 / 4
5	4/0	TBAC[b] NaOH[c]	5	63	100 / 0

[a] Conversions et ratios **A15/A16** ont été déterminés par analyses RMN ^{1}H; [b] TBAC (7 %mol); [c] NaOH (4 équiv.).

L'influence du solvant a ensuite été évaluée en présence d'hypophosphite de sodium comme seul réducteur. La réaction dans l'acétate d'éthyle donne la même conversion et sélectivité que dans le 2-MeTHF (Tableau 10, entrées 1 et 2). Par contre, la réaction dans l'éthanol est incomplète et quatre produits sont formés : l'alcool, l'alcane et deux éthers : le 1-(1-éthoxyéthyl)-4-méthoxybenzène (**A17**) et 4,4'-(oxybis(éthane-1,1-diyl))bis(méthoxybenzène) (**A18**) avec une distribution déterminée par RMN de respectivement 40, 28, 14 et 7% (Tableau 10, entrée 3).

Tableau 10. Influence du solvant[a]



Entrée	Solvant	Additif	Conv. (%)[b]	Ratio **A15/A16/A17/A18**[b]
1	2-MeTHF	tampon phosphate (pH = 7)	98	4/96/0/0
2	Acétate d'éthyle	/	100	0/100/0/0
3	Éthanol	/	87	40/28/14/7

[a] Conditions : acétophénone (1 mmol), Pd/C 5% 50% H_2O (5 mol%), $NaH_2PO_2.H_2O$ (4 équiv., 1,6 M dans H_2O), TBAC (7 %mol), solvant ([S] = 1 M), 60 °C, 5 h; [b] Conversions et ratios **A15/A16/A17/A18** ont été déterminés par analyses RMN ^{1}H.

Le 2-MeTHF a été sélectionné comme solvant et l'effet de la quantité de catalyseur a été étudié. La conversion et la sélectivité en alcool sont préservées quand la charge de catalyseur est diminuée à 2,5 %mol (Tableau 11, entrées 1 et 2). La diminution à 1 %mol impacte fortement la conversion (Tableau 11, entrée 3): l'alcool est obtenu avec 72% de conversion et une sélectivité complète. L'augmentation du temps de réaction à 21 h augmente la conversion à 83% avec une dégradation de la sélectivité (Tableau 11, entrée 4).

Tableau 11. Influence de la quantité de catalyseur[a]

Entrée	Pd/C (%mol)	Temps (h)	Conv. (%)[b]	Ratio **A15/A16**[b]
1	5	2,75	96	96 / 4
2	2,5	3,25	98	98 / 2
3	1	5	72	100 / 0
4	1	21	83	87 / 13

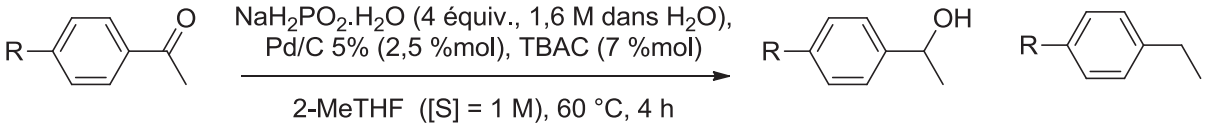
[a] Conditions : acétophénone (1 mmol), Pd/C 5% 50% H_2O, $NaH_2PO_2.H_2O$ (4 équiv., 1,6 M dans H_2O), TBAC (7 %mol), 2-MeTHF ([S] = 1 M), 60 °C; [b] Conversions et ratios **A15/A16** ont été déterminés par analyses RMN ^{1}H.

Les conditions retenues pour la réduction sélective en alcool sont donc: Pd/C (2,5 %mol), $NaH_2PO_2.H_2O$ (4 équiv.), TBAC (7 %mol) sous activation thermique à 60 °C (Tableau 11, entrée 2) comme compromis entre la cinétique de réduction et la sélectivité.

Ces conditions ont été appliquées à différentes cétones : des acétophénones substituées en *para*, en position α et des cétones (hétéro)aromatiques (Tableau 12). Les substituants électro-donneurs sur le noyau aromatique rendent la réduction difficilement sélective en alcool. Les substituants méthoxy et méthyl donnent sélectivement les alcools correspondants **A15** et **A19**

avec de bons rendements sous réserve d'un suivi de la réaction: si la réaction est laissée trop longtemps la sélectivité se dégrade (Tableau 12, entrées 1 et 2). Dans le cas du 4'-aminoacétophénone et 4'-hydroxyacétophénone, il est nécessaire d'ajouter 2-4 équivalents de NaOH pour faciliter la réduction en faveur de l'alcool (Tableau 12, entrées 3 et 4). En l'absence de NaOH, seuls les produits de désoxygénation correspondants sont obtenus. Dans le cas de la 4'-diméthylaminoacétophénone, la sélectivité en faveur de l'alcool **A22** est modérée (Tableau 12, entrée 5).

Tableau 12. Réduction des acétophénones *para*-substituées[a]



Entrée	Alcool, R =		Tps (h)	Ratio alcool/alcane[b]	Conv. (%)[b]	Rdt isolé (%)[c]
1	OMe	**A15**	3,4	98/2	98	93
2	Me	**A19**	1,5	100/0	>99	97
3[d]	NH_2	**A20**	4	90/10	71	60
4[e]	OH	**A21**	4	97/3	60	50
5	NMe_2	**A22**	3	62/38	90	44
6[f]	CN	**A9**	18	100/0	>99	69
7	CO_2Me	**A10**	2,7	100/0	>99	94
8	CO_2H	**A23**	4	100/0	>99	61
9	CF_3	**A24**	4	100/0	97	89

[a] Conditions : cétones (1 mmol), $NaH_2PO_2.H_2O$ (4 équiv., 1,6 M dans H_2O), Pd/C 5% (2,5 %mol), TBAC (7 %mol), 2-MeTHF ([S] = 1 M), 60 °C, 1,5-29 h; [b] alcool/alcane ratios et les conversions sont estimées par RMN ^{1}H; [c] Rendements isolés; [d] Additif: NaOH (4 équiv.); [e] Additif: NaOH (2 équiv.); [f] 25% rendement de l'amino alcool résultant de la réduction de la cétone et du nitrile a été obtenu après extraction de la phase aqueuse en conditions basiques.

Les groupements électro-attracteurs (nitrile, ester, acide carboxylique et CF_3) donnent de très bonnes sélectivités pour l'alcool avec de bons rendements en moins de 4 h (Tableau 12, entrées 6-9). Dans le cas du 4'-cyanoacétophénone, l'extraction légèrement acide permet l'obtention sélective de l'alcool correspondant avec 69% de rendement. La RMN du milieu réactionnel en fin de réaction ne contenait aucun sous-produit. Une extraction basique de la phase aqueuse a permis l'obtention de l'amino alcool résultant de la réduction du nitrile et de la cétone avec 25% de rendement (Schéma 38). La réaction est donc sélective pour l'alcool *vs* l'alcane mais non envers le nitrile.

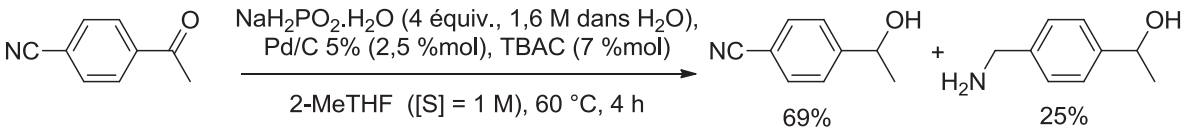
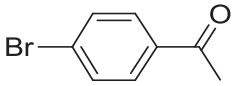
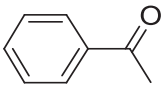
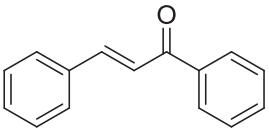
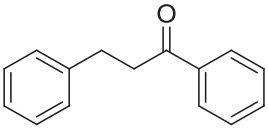
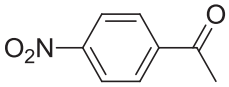
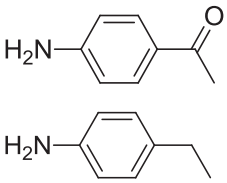


Schéma 38. Réduction du *p*-cyanoacétophénone

Dans les conditions optimisées, la 4'-bromoacétophénone est réduite avec débromation en acétophénone avec une conversion de 30% en 8 h (Tableau 13, entrée 1). La chalcone est complètement réduite en une heure en cétone saturée correspondante (Tableau 13, entrée 2). La 4'-nitroacétophénone est réduite tout d'abord en 4'-aminoacétophénone puis en 4'-éthylaniline (Tableau 13, entrée 3). Le brut réactionnel contient d'autres sous produits non identifiés. Ces observations sont en accord avec la littérature, en effet la réduction de doubles liaisons, de dérivés nitro ainsi que d'halogénures a déjà été observée lorsque le Pd/C est associé à l'hypophosphite de sodium.[150]

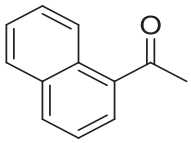
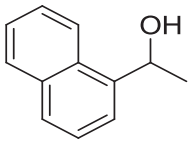
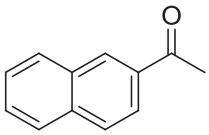
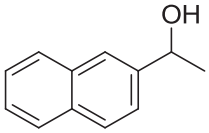
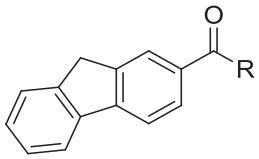
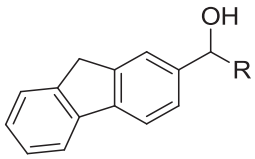
Tableau 13. Limitations[a]

Entrée	Substrat	Produit		Tps (h)	Conv. (%)[b]
1			**A1**	8	30
2			**A14**	1	100
3			**A25** **A13**	2,3	100

[a] Conditions : cétone (1 mmol), $NaH_2PO_2.H_2O$ (4 équiv., 1,6 M dans H_2O), Pd/C 5% (2,5 %mol), TBAC (7 %mol), 2-MeTHF ([S] = 1 M), 60 °C, 1,5-29 h; [b] Conversions sont estimées par RMN ^{1}H.

Lors de la réduction de cétones aromatiques plus hydrophobes, des conversions incomplètes sont observées (Tableau 14, entrées 1 et 3). La réduction en alcool est sélective. La 1'-acétonaphtone est moins réactive que la 2'-acétonaphtone et les alcools correspondants **A26** et **A3** sont isolés avec 55 et 98% respectivement (Tableau 14, entrées 1 et 2). Dans le cas des dérivés du fluorène, la sélectivité est excellente pour l'alcool (Tableau 14, entrées 3 et 4). L'aldéhyde est réduit avec une meilleure conversion que la cétone montrant une plus grande réactivité.

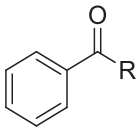
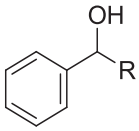
Tableau 14. Réduction d'autres cétones aromatiques[a]

Entrée	Substrat	Produit		Tps (h)	Rdt (%)[b] (Conv. (%))[c]
1			**A26**	29	55 (56)
2			**A3**	6	98 (>99)
					
3	R = Me	R = Me	**A27**	7	82 (86)
4	R = H	R = H	**A28**	6	80 (>99)

[a] Conditions : cétone (1 mmol), $NaH_2PO_2.H_2O$ (4 équiv., 1,6 M dans H_2O), Pd/C 5% (2,5 %mol), TBAC (7 %mol), 2-MeTHF ([S] = 1 M), 60 °C, 1,5-29 h; [b] Rendements isolés; [c] alcool/alcane ratios = 100/0 et les conversions sont estimés par RMN ^{1}H.

La réaction avec des acétophénones α-substituées comme la benzophénone, méthyl oxo(phényl)acétate ou la 2,2,2-trifluoroacétophénone donnent d'excellentes conversions et une sélectivité légèrement moindre dans le cas de la benzophénone (Tableau 15, entrées 1-3).

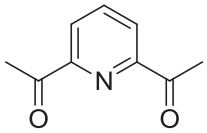
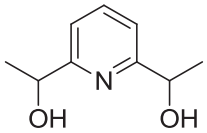
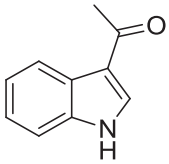
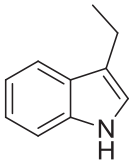
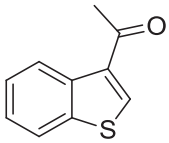
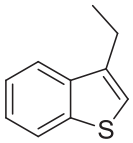
Tableau 15. Réduction des acétophénones α-substituées

Entrée				Tps (h)	alcool/alcane ratios[b]	Rdt (%)[c] (Conv. (%))[b]
1	R = phényl	R = phényl	**A7**	5	91/9	87 (>99)
2	R = CO_2Me	R = CO_2Me	**A29**	1,3	100/0	80 (>99)
3	R = CF_3	R = CF_3	**A30**	3	100/0	77 (>99)

[a] Conditions : cétone (1 mmol), $NaH_2PO_2.H_2O$ (4 équiv., 1,6 M dans H_2O), Pd/C 5% (2,5 %mol), TBAC (7 %mol), 2-MeTHF ([S] = 1 M), 60 °C, 1,5-29 h; [b] alcool/alcane ratios et les conversions sont estimés par RMN ^{1}H; [c] Rendements isolés.

La 2,6-diacétylpyridine est réduite en diol correspondant avec un rendement isolé de 63% (Tableau 16, entrée 1). Dans ce cas, toutes les concentrations des réactifs ont été multipliées par deux. Les co-produits identifiés présents dans le milieu sont de la matière première, le produit de mono réduction en alcool et des alcanes.

Tableau 16. Réduction de cétones hétéroaromatiques

Entrée	Substrat	Produit		Tps (h)	Conv. (%)[b]	Rdt (%)[c]
1[d]		 + 3 autres produits	**A31**	3,6	93	63
2			**A32**	26	26	N.D.
3			**A33**	5	7	N.D.

[a] Conditions : cétone (1 mmol), $NaH_2PO_2.H_2O$ (4 équiv., 1,6 M dans H_2O), Pd/C 5% (2,5 %mol), TBAC (7 %mol), 2-MeTHF ([S] = 1 M), 60 °C, 1,5-29 h; [b] Conversions sont estimées par RMN ^{1}H; [c] Rendements isolés; [d] Conditions multipliées par 2 à part le 2-MeTHF.

La réduction des cétones hétéroaromatiques telles que le 3-acétylindole et le 3-acétylbenzo[*b*]thiophène conduit exclusivement aux produits de désoxygénation **A32** et **A33** avec respectivement 26% et 7% de conversions le reste étant le produit de départ n'ayant pas réagit (Tableau 16, entrées 2 et 3). Contrairement aux cétones portant un benzo[*b*]thiophène ou un indole, la réduction du 2-acétylbenzofurane ne conduit pas au produit de désoxygénation. La conversion est quantitative et la sélectivité pour l'alcool vis-à-vis de l'alcane est très bonne. Cependant, la sur-réduction de l'alcool **A34** est observée en **A35** où le noyau furane est réduit. Les deux produits sont obtenus avec un rendement global de 93% dans un rapport **A34** / **A35** : 67 / 33 (Schéma 39).

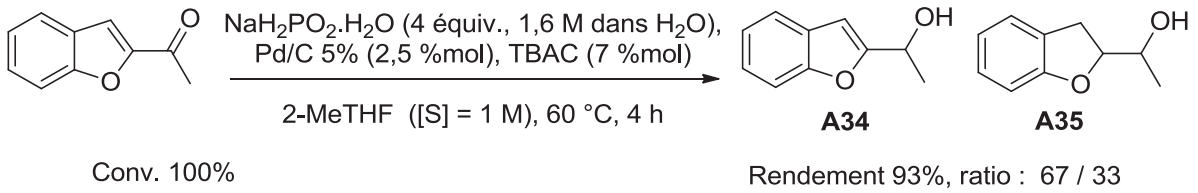


Schéma 39. Réduction du 2-acétylbenzofurane

La chimiosélectivité peut être améliorée pour **A34** en réduisant le temps de réaction à 1 h à 60 °C ou en réduisant la température (Tableau 17, entrées 2 et 4-5). Cependant, la réduction de la température augmente le temps de réaction. Pour une meilleure sélectivité en **A35**, une augmentation de la température, un allongement du temps de réaction et une augmentation du

nombre d'équivalents d'hypophosphite de sodium peuvent être des solutions (Tableau 17, entrées 1 et 3).

Tableau 17. Optimisation de la sélectivité de la réduction du 2-acétylbenzofurane[a]

Entrée	Température (°C)	Temps (h)	Conversion (%)[b]	**A34/A35** ratios[b]
1	80-60	1	100	84/16
2	60	1	100	100/0
3	60	4	100	66/33
4[c]		24	100	10/90
5	20	5 (9)	83 (97)	100/0 (88/12)

[a] Conditions : cétone (1 mmol), $NaH_2PO_2.H_2O$ (4 équiv., 1,6 M dans H_2O), Pd/C 5% (2,5 %mol), TBAC (7 %mol), 2-MeTHF ([S] = 1 M); [b] Conversions et **A34/A35** ratios estimés par RMN ^{1}H; [c] ajout d'un équivalent d'hypophosphite de sodium après 19 h.

En conclusion, il a été montré que les cétones aromatiques peuvent être réduites sélectivement en alcools par l'hypophosphite de sodium en milieu biphasique. Les paramètres clés pour la sélectivité de la réduction sont la température, le pH et l'addition d'agent de transfert de phase. La réaction bien que générale est limitée aux cétones aromatiques. Dans ces conditions les composés nitroaromatiques, les halogénures, les doubles liaisons, les nitriles et les benzofuranes sont aussi réduits.

2.3.2.3. Comparaison des méthodes et conclusion

La réaction catalysée par le palladium sur charbon présente l'avantage d'être plus rapide, plus efficace que la réduction développée au ruthénium. De plus, la réaction en présence de palladium se fait dans des conditions plus douces et utilise un catalyseur hétérogène recyclable. La réaction catalysée au ruthénium est, elle, plus sélective. Notamment, nous n'observons pas de déhalogénation, de réduction d'hétérocyclique et de sur-réduction en alcane excepté sur les substrats très riches en électrons.

2.3.3. Réduction énantiosélective de cétones

Les résultats obtenus pour la réduction des cétones en présence de [Ru(*p*-cymène)]$_2$ et de bipyridine ont mené à explorer une version énantiosélective de cette réaction. Une publication mentionne la réduction énantiosélective de cétones avec le ruthénium BINAP et le triéthylammonium phosphinate.[117b] Considérant le manque d'informations concernant la réactivité de l'hypophosphite de sodium, il était intéressant d'évaluer sa capacité de réduction en présence d'un ligand chiral. Pour débuter l'étude, des ligands de préférence commerciaux

décrits pour induire de bonnes énantiosélectivités en réduction de cétones prochirales ont été choisis.

2.3.3.1. Optimisation

Une revue récente concernant les bipyridines énantiopures mentionne que ces ligands induisent de relativement pauvres excès énantiomériques en réduction de cétones.[315] Ainsi d'autres ligands azotés ont été préférentiellement testés.

Les paramètres précédemment optimisés lors de la réduction de cétones catalysée par $[RuCl_2(p\text{-cymène})]_2$ / 2,2'-bipyridine ((2,5 équiv. de $NaH_2PO_2.H_2O$ à 2,5 M dans l'eau, 1 %mol de $[RuCl_2(p\text{-cymène})]_2$) ont été gardés. La température a été abaissée de manière à obtenir de meilleurs excès énantiomériques. La nature du ligand (2,4 %mol) a été évaluée dans un premier temps (Schéma 40).

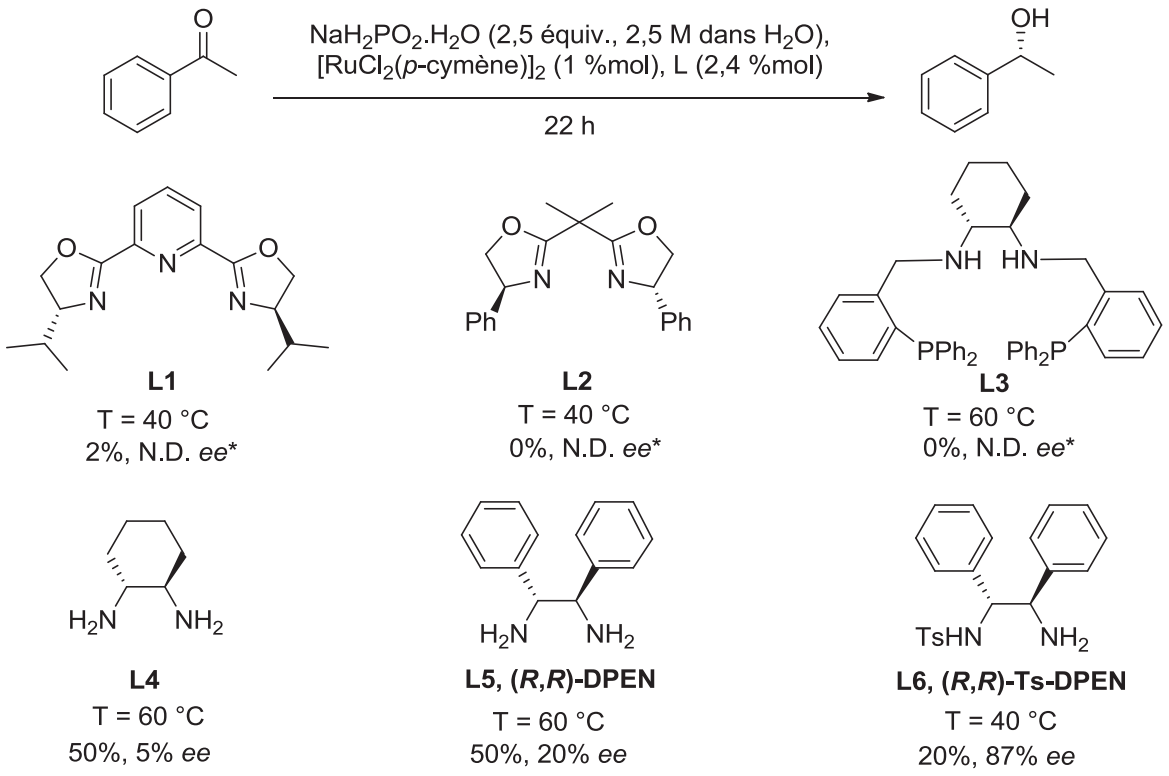


Schéma 40. Sélection du ligand

Les ligands constitués d´un motif oxazoline ont été rapportés pour induire de bonnes énantiosélectivités en hydrosilylation de cétones[284a] et en réduction de cétones par transfert

[315] G. Chelucci, R. P. Thummel, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3129-3170.

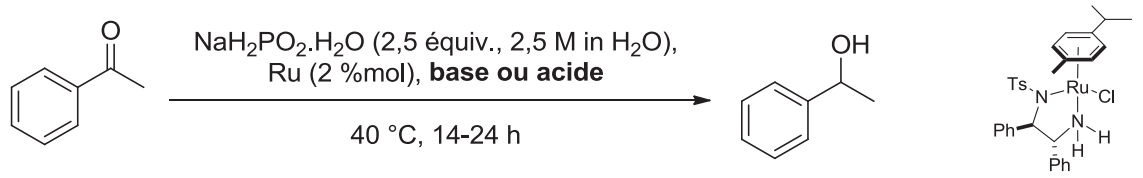
d'hydrogène avec de l'isopropanol.[316] Cependant, la réduction de la cétone ne se produit pas en présence de ces composés (Schéma 40, **L1** et **L2**). Le ligand **L3** qui a été utilisé en transfert d'hydrogène avec des formates[317] ne donne aucune conversion dans ces conditions. La réaction réalisée avec la cyclohexane-1,2-diamine (**L4**) donne une modeste conversion de 50% et un faible excès énantiomérique (5%). Finalement, les ligands de type 1,2-diphényl-1,2-éthylènediamine ont été engagés dans la réduction de l'acétophénone. Le ligand de symétrie C_2, (*R,R*)-DPEN (**L5**), donne un rendement modéré et un excès énantiomérique de 20%, contrairement au ligand de Noyori la (*R,R*)-Ts-DPEN (**L6**) qui permet d'atteindre 87% *ee*. Ce ligand a été utilisé avec succès pour réduire des cétones en présence du même complexe de ruthénium dans l'eau en présence de formate de sodium[318] et d'isopropanol.[274] En conséquence, l'étude a été poursuivie avec le catalyseur de Noyori (RuCl(*p*-cymène)-Ts-DPEN) donnant la meilleure énantiosélectivité mais une faible conversion.

L'addition de co-solvants (toluène, acétonitrile), d'agents de transfert de phase (CTAB, SDS), l'utilisation des ultrasons, l'addition lente du réducteur ont été testées sans amélioration significative (conversions inférieures à 20%). Les micro-ondes ont été essayés cependant la formation d'une quantité d'hydrogène importante a créé une surpression dans le tube entrainant le blocage de la machine. La modification du contre ion du catalyseur a été réalisée par addition de $AgBF_4$ ou par l'utilisation du catalyseur commercial $RuBF_4$(*p*-cymène)-Ts-DPEN menant à de faibles conversions de respectivement 0% et 8%.
La dépendance au pH de ce catalyseur a été ensuite étudiée. Ainsi des pH trop acides (Tableau 18, entrées 1-3) ou trop basiques (Tableau 18, entrées 5 et 6) sont à éviter. Mener la réaction à pH 7 permet une légère amélioration de la conversion (Tableau 18, entrée 4). Ces résultats sont en accord avec les résultats obtenus lors de la réduction de cétones aromatiques avec ce même catalyseur et en présence de sodium formate dans l'eau.[279] Xiao et *al.* ont observé qu'en dessous d'un pH de 3,5 aucune réduction n'a lieu.[279] Entre pH de 3,5 et de 8, la vitesse de réaction augmente avec l'augmentation du pH. L'excès énantiomérique est également plus faible en conditions acides qu'en conditions basiques. Les auteurs ont proposés deux mécanismes suivant le pH. Le mécanisme acide passerait par la protonation de l'azote du tosylamide du ligand et ainsi dégradant l'excès énantiomérique.

---

[316] D. Cuervo, M. P. Gamasa, J. Gimeno, *Chem. − Eur. J.* **2004**, *10*, 425-432.
[317] Y. Xing, J.-S. Chen, Z.-R. Dong, Y.-Y. Li, J.-X. Gao, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4501-4503.
[318] X. Wu, X. Li, W. Hems, F. king, J. Xiao, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1818-1821.

Tableau 18. Influence du pH



Entrée	Ru (%mol)	NaH_2PO_2 (équiv.)	H_3PO_2 (équiv.)	Base (équiv.)	pH	Conv. (%)[a]
1	2	0	2,50		0,4	0
2	1	1,25	1,25		1,2	0
3	2	2	0,50		3	5
4	2	2,50			7[b]	30
5	1	2,50		Na_2CO_3 (1,25)	11.5	0
6	2	2,50		NaOH (0,10)	13	0

[a] Conversions déterminées par RMN ^{1}H; [b] Utilisation d'une solution de tampon phosphate pH = 7.

La réaction a été engagée en présence de triéthylamine dans des conditions similaires à celles développées par Khai et Arcelli.[117] Avec un mélange 1:1 d'acide phosphinique préalablement séché et de triéthylamine à température ambiante l'acétophénone a été réduite avec 66% de conversion en alcool correspondant avec 92% d'excès énantiomérique (Tableau 19, entrée 1). Dans ces conditions, l'ajout supplémentaire de catalyseur ne permet pas d'augmentation significative de la conversion (Tableau 19, entrée 2). La proportion acide phosphinique / triéthylamine a été évaluée. Des conditions trop acides ont un effet négatif sur la réaction (Tableau 19, entrées 2-4). Afin d'éviter l'utilisation de la triéthylamine, sa substitution par la PVP ou le N-méthylimidazole a été envisagée sans succès (0% de conversion).

Tableau 19. Réaction avec le phosphinate de triéthylammonium[a]

Entrée	H_3PO_2 / NEt_3	Ru (%mol)	Conv. (%)[b]	*ee* (%)[c]
1	1 : 1	2 + 2	66	92
2	1 : 1	2	60	
3	2 : 1	2	66	
4	3 : 1	2	45	

[a] Conditions : acétophénone (1 mmol), H_3PO_2 sec (3 équiv.), NEt_3, RuCl(*p*-cymène)-Ts-DPEN) (2 %mol), H_2O (4,5 équiv.), 20 °C, 24 h; [b] Conversions déterminées par RMN ^{1}H; [c] *ee* déterminés par GC chirale.

La réaction dans les alcools (méthanol, éthanol et *tert*-butanol) donne de faibles conversions avec 20%, 5% et 0% respectivement (Tableau 20, entrées 1-3). L'augmentation du temps de

réaction à 48 et 39 h n'améliore pas les conversions. La diminution de la conversion avec l'augmentation de la chaîne carbonée de l'alcool peut être attribuée à la diminution de la solubilité de l'hypophosphite de sodium. Le PEG a été ensuite considéré pour ses propriétés de solvant, pour sa capacité de coordination des cations métalliques et pour son possible rôle de catalyseur de transfert de phase.[319]

Tableau 20. Sélection d'un solvant polaire pour l'hypophosphite de sodium[a]

Entrée	Solvant protique	Conv. après 21 h (%)[b]	Temps (h)	Conv. (%)[b]
1	méthanol	20	48	20
2	éthanol	5	48	5
3	*tert*-butanol	0	39	0
4	PEG-400	12[c]	39	21

[a] Conditions : acétophénone (1 mmol), $NaH_2PO_2.H_2O$ (2,5 mmol, 2,5 M dans un solvant polaire), RuCl(*p*-cymène)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (2 %mol) préformé, 40 °C; [b] Conversions déterminées par RMN ^{1}H; [c] Après 21 h, $NaH_2PO_2.H_2O$ (2,5 mmol) a été ajouté.

Le PEG-400 donne de moins bons résultats (12% de conversion après 21 h) que le méthanol (Tableau 20, entrées 1 et 4). Cependant, l'addition de 2,5 équivalents d'hypophosphite de sodium, permet d'augmenter la conversion à 21% après 39 heures. L'utilisation du PEG comme solvant ne présente pas d'amélioration par rapport au méthanol (Tableau 20, entrées 1 et 4).

Tableau 21. Sélection d'un solvant polaire pour l'hypophosphite de sodium[a]

Entrée	Solvant protique	Temps (h)	Conv. (%)[b]	Temps (h)	Conv. (%)[b]
1	méthanol	21	20	48	20
2	éthylène glycol	21	19[c]	31	30
3	propylène glycol	21	20[c]	38	54
4	glycérol	15	33	38	50

[a] Conditions : acétophénone (1 mmol), $NaH_2PO_2.H_2O$ (2,5 mmol, 2,5 M dans un solvant polaire), RuCl(*p*-cymène)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (2 %mol) préformé, 40 °C; [b] Conversions déterminées par RMN ^{1}H; [c] Après 21 h, $NaH_2PO_2.H_2O$ (2,5 mmol) a été ajouté.

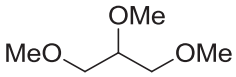
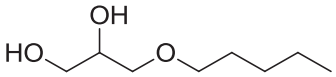
Les données concernant la solubilité de l'hypophosphite de sodium sont disponibles dans l'eau (51,96 %m) et les glycols: éthylène glycol (33,01 %m), glycérol (32,70 %m) et

[319] J. Chen, S. K. Spear, J. G. Huddleston, R. D. Rogers, *Green Chem.* **2005**, *7*, 64-82.

propylène glycol (9,70 %m) à 25 °C.[320] Les glycols ont alors été testés et donnent généralement des résultats comparables à ceux obtenus dans le méthanol après 21 h (Tableau 21, entrées 1-3). Même si la réaction n'évolue plus, l'addition d'hypophosphite de sodium supplémentaire augmente la conversion à 30 et 54% respectivement pour l'éthylène et le propylène glycol après 30 heures. Finalement, la réduction dans le glycérol donne 33% de conversion en 15 h et 50% après 38 h sans ajout additionnel d'hypophosphite de sodium (Tableau 21, entrée 4).

D'autres solvants dérivés du glycérol ont été testés tel que le triméthoxypropane et un monoéther de glycérol sans amélioration (Tableau 22). Le glycérol a été choisi pour la suite de l'optimisation.

Tableau 22. Influence du solvant à base glycérol[a]

Entrée	Dérivés du glycérol	Conversion (%)[b]
1	glycérol	52
2		0
3		35

[a] Conditions : acétophénone (1 mmol), $NaH_2PO_2.H_2O$ (2,5 mmol, 2,5 M dans un solvant polaire), RuCl(*p*-cymène)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (2 %mol) préformé, 40 °C, 38 h; [b] Conversions déterminées par spectroscopie RMN ^{1}H.

Une expérience de contrôle sans hypophosphite de sodium ne donne aucune conversion (Tableau 23, entrée 1). Le glycérol ne réagit donc pas dans ces conditions comme un réducteur de type donneur d'hydrogène.[321] La concentration de l'hypophosphite de sodium dans le glycérol n'influence pas la réaction. Les réactions avec 0,71 M et 2,5 M d'hypophosphite de sodium dans le glycérol conduisent à 33% de conversion dans les deux cas (Tableau 23, entrées 2 et 3). Au contraire, l'augmentation du temps de la réaction de 15 h à 38 h permet une augmentation de la conversion de 33% à 52% et 88% *ee* (Tableau 23, entrées 3 et 4). L'augmentation de la quantité d'hypophosphite de sodium de 2,5 à 5

[320] a) V. Alishoglu, G. Nedzhefoglu, *Russ. J. Inorg. Chem.* **1998**, *43*, 1609-1610, translated from *Zh. Neorg. Khim.* **1998**, *43*, 1732-1733; b) J. Roborgh, C. A., *Diss. Amsterdam* **1927**, S. 1/45 1927, 2356; c) S. R. Palit, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 3120-3129.

[321] Sélection d'exemples: a) A. Wolfson, C. Dugly, Y. Shotland, D. Tavor, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5951-5953; b) A. Azua, J. A. Mata, E. Peris, *Organometallics* **2011**, *30*, 5532-5536.

équivalents et de sa concentration de 2,5 à 5 M n'améliore pas significativement la conversion après 43 h (Tableau 23, entrée 5).

Tableau 23. Influence de la quantité et de la concentration d'hypophosphite de sodium[a]

Entrée	$NaH_2PO_2.H_2O$ (équiv.)	*c* dans glycérol (M)[b]	Tps (h)	Conv. (%)[c]	*ee* (%)[d]
1	0	/	36	0	N.D.
2	2,5	0,71	19	33	N.D.
3	2,5	2,5	15	33	N.D.
4	2,5	2,5	38	52	88
5	5	5	43	53	N.D.

[a] Conditions : acétophénone (1 mmol), $NaH_2PO_2.H_2O$, glycérol, RuCl(*p*-cymène)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN], 40 °C; [b] Concentration de $NaH_2PO_2.H_2O$ dans le glycérol; [c] Conversions déterminées par RMN ^{1}H; [d] *ee* déterminés par GC chirale ; N.D. = non déterminé.

La substitution de l'hypophosphite de sodium par son acide conjugué entraine une augmentation de la conversion de 33 à 61%. La formation d'un sous-produit, le 3-(1-phényléthoxy)propane-1,2-diol, est observée (Tableau 24, entrée 2). La quantité de catalyseur a un effet positif sur la réaction. L'augmentation de la charge de catalyseur de 2 à 4 %mol augmente la conversion de 33% à 56% en 15 h (Tableau 24, entrées 1 et 3). Lorsque la réaction avec 4 %mol de catalyseur est laissée 86 h, une conversion de 70% et 90% *ee* sont alors obtenus (Tableau 24, entrée 3).

Tableau 24. Optimisation utilisant le glycérol comme solvant protique[a]

Entrée	Ru. (%mol)	NaH_2PO_2 (équiv.)	Additif	Conv. après 15 h (%)[b]	Prolongation de la réaction	
					Tps (h)	Conv. (%)[b] (*ee* (%)[c])
1	2	2,5	/	33	38	52 (88)
2	2	0	H_3PO_2[d]	61[e]	N.D.	N.D.
3	4	2,5	/	56	86	70 (90)
4	4	2,5	toluène[f]	40	14	N.D.
5	4	2,5	2-MeTHF[f]	82	24	90 (96)

[a] Conditions : acétophénone (1 mmol), $NaH_2PO_2.H_2O$(2.5 M dans le glycérol), RuCl(*p*-cymène)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN], 40 °C; [b] Conversions déterminées par RMN ^{1}H; [c] *ee* déterminés par GC chirale; [d] 2,5 équiv.; [e] Deux produits sont obtenus: 1-phényléthanol (49%) et 3-(1-phényléthoxy)propane-1,2-diol (12%); [f] [S] = 2 M ; N.D. = non déterminé.

La réaction reste lente, probablement limitée par un mauvais transfert de matière. La réaction est difficile à agiter due à la viscosité du glycérol. L'addition d'un co-solvant (toluène ou 2-

MeTHF) aide de manière visible l'agitation créant une bonne émulsion. Dans le toluène, la réaction est plus lente qu'en l'absence de co-solvant (Tableau 24, entrée 4). Ceci peut être expliqué par une compétition entre le toluène et le substrat pour la coordination au catalyseur.[121,98] Au contraire, le 2-MeTHF a un effet positif sur la réaction. La conversion atteint 82% avec 96% d'excès énantiomérique en 16 h (Tableau 24, entrée 5). L'augmentation du temps de réaction à 24 h conduit finalement à 90% de conversion avec 96% *ee* (Tableau 24, entrée 5). Ce mélange bi-phasique de solvants biosourcés glycérol / 2-MeTHF n'a jamais été utilisé. L'utilisation de tels solvants « verts » d'après le guide de sélection des solvants de GSK[322] est en accord avec le besoin de diminuer l'impact environnemental des procédés. Le glycérol issu de la synthèse de biodiesel est biodégradable, non inflammable, non toxique, peu onéreux et abondant.[323] Le 2-MeTHF est un substitut intéressant au THF car il présente une polarité et un caractère base de Lewis proche du THF et possède une miscibilité à l'eau moindre. Ainsi, le 2-MeTHF peut-être recyclé.[324] Il possède un point d'ébullition modéré et une bonne stabilité. Il est également utilisé pour le remplacement du dichlorométhane, toxique, dans les réactions biphasiques.[325]

Les conditions suivantes ont donc été sélectionnées pour la suite de l´étude : cétone (1 équiv., 2 M dans le 2-MeTHF), $NaH_2PO_2.H_2O$ (2,5 équiv., 2,5 M dans le glycérol), RuCl(*p*-cymène)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (4 %mol), 40 °C, 24 h.

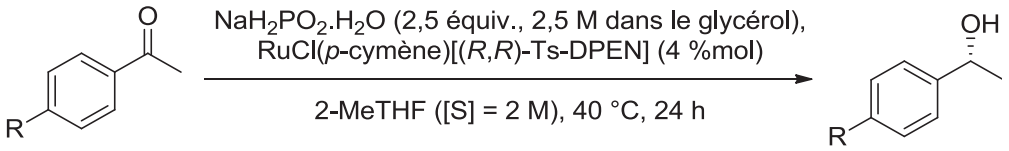
2.3.3.2. Exemplification et limitations

Le domaine d'application de la réaction a été étudié (Tableau 25). Dans les conditions optimisées, l'acétophénone conduit au (*R*)-1-phényléthanol **1** avec 73% de rendement isolé et 96% *ee*. Les acétophénones portant un groupement électro-donneur méthyl ou méthoxy en position *para* de la cétone mènent aux alcools correspondants **(*R*)-A19** et **(*R*)-A15** avec d'excellentes énantiosélectivités de 91-92% *ee* et des rendements plus faibles qu'avec l'acétophénone de 51% et 24% respectivement *vs* 73% (Tableau 25, entrées 1-3). Les acétophénones portant un groupement électro-attracteur CN, CO_2Me, CF_3 et NO_2 mènent aux produits avec des énantiosélectivités comparables de 82-94% *ee* et des rendements similaires voire meilleurs que l'acétophénone 65-97% (Tableau 25, entrées 1, 4-7). Dans cette famille, le nitrile **(*R*)-A9** a été obtenu avec le plus bas rendement 65% et 85% *ee.* Ceci est probablement

[322] R. K. Henderson, C. Jiménez-González, D. J. C. Constable, S. R. Alston, G. G. A. Inglis, G. Fisher, J. Sherwood, S. P. Binks, A. D. Curzons, *Green Chem.* **2011**, *13*, 854-862.
[323] Y. Gu, F. Jérôme, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 1127-1138.
[324] D. F. Aycock, *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, *11*, 156-159.
[325] D. H. B. Ripin, M. Vetelino, *Synlett* **2003**, 2353-2353.

dû à la capacité de l'azote à se comporter comme ligand vis-à-vis du métal. Les bromoacétophénones sont facilement réduites sans perte d'halogène et sans effet significatif de la position du substituent sur le noyau aromatique (Tableau 25, entrées 8-10). Les composés portant une fonction protique comme un phénol ou un acide carboxylique conduisent à des conversions faibles voire inexistantes en produits désirés **A21** et **A23** (Tableau 25, entrées 11-12). Dans l'ensemble, cette méthode est chimiosélective puisque les halogénures, composés nitro,[150] esters, nitriles et éthers ne sont pas affectées par la réduction et les alcools sont obtenus avec de bons excès énantiomériques (82-94% *ee*).

Tableau 25. Réduction énantioselective d'acétophénones



Entrée	R =	Alcool[a]	Rendement[b] (%)	*ee*[c] (%)
1	*p*-H	**(*R*)-A1**	73	96
2	*p*-Me	**(*R*)-A19**	51	92
3	*p*-OMe	**(*R*)-A15**	24	91
4	*p*-CN	**(*R*)-A9**	65	85
5	*p*-CO_2Me	**(*R*)-A10**	97	94
6	*p*-NO_2	**(*R*)-A11**	94	82
7	*p*-CF_3	**(*R*)-A24**	83	93
8	*p*-Br	**(*R*)-A8**	74	93
9	*m*-Br	**(*R*)-A36**	85	93
10	*o*-Br	**(*R*)-A37**	75	92
11	*p*-OH	**A21**	0	N.D.*
12	*p*-CO_2H	**A23**	10	N.D. *

[a] Configurations déterminées par comparaison des $[\alpha]_D$ mesurés avec ceux de la littérature; [b] Rendements isolés; [c] *ee* déterminés par GC ou HPLC chirale; *Pas isolés, conversions calculées sur le mélange réactionnel; N.D.: non déterminé.

La réduction d'autres cétones a ensuite été étudiée (Schéma 41). La réduction de la 2-acétonaphtone donne l'alcool correspondant **(*R*)-A3** avec un rendement et un *ee* comparable à l'acétophénone (80% rendement, 96% *ee*). Les hétérocycles tels que le benzo[*b*]furane, le benzo[*b*]thiophène et la pyridine sont tolérés puisqu'aucune réduction de l'aromatique n'a été observée. Les cétones portant un hétérocycle tel que le benzo[*b*]furane et le benzo[*b*]thiophène mènent aux produits **A34** et **A38** avec des rendements isolés de 98 et 28%

et des excès énantiomériques de 83 et 97%, respectivement. Dans le cas du benzo[*b*]thiophène le rendement en alcool **(*R*)-A38** est particulièrement faible (28%). La faible conversion peut être due à la présence du soufre empoisonnant le catalyseur ou aux effets électroniques dus à la position de la cétone sur le cycle aromatique.

La réduction de la 2,6-diacétylpyridine permet l'obtention du diol **A31** avec 45% de rendement et 66% *de*. Le diastéréoisomère majoritaire a été isolé avec un excès énantiomérique supérieur à 95% en faveur de l'énantiomère (*R*,*R*). Les cétones hétéro-aromatiques portant une liaison N-H libre (2-acétylpyrrole et 3-acétylindole) ont aussi été testées sans succès. Ces faits confirment les observations précédentes que la présence de fonctions protiques est défavorable à la réaction (Tableau 25, entrées 11 et 12).

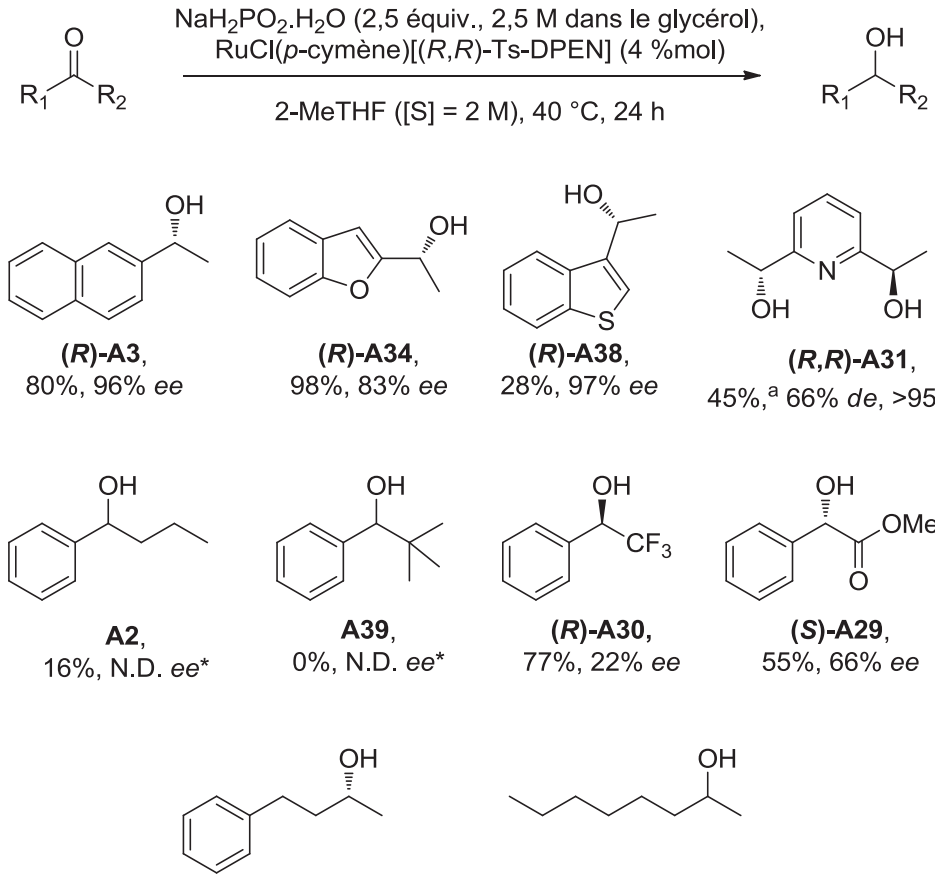


Schéma 41. Réduction énantiosélective de cétones
Rendements isolés, *ee* déterminés par GC ou HPLC chirale**;** Configurations ont été déterminées par comparaison des $[\alpha]_D$ mesurés avec ceux de la littérature**;** *Pas isolé, conversions calculées sur le mélange réactionnel, N.D.: non déterminé**;** [a] Les quantités de catalyseur, de réducteur et de glycérol ont été doublées, 81% de la masse initiale a été récupérée après extraction.

Les modifications de la chaîne alkyle ont ensuite été étudiées. Les dérivés portant une chaîne alkyle plus longue ou plus encombrée ont été à peine réduits en produits **A2** et **A39** avec 16 et 0% de conversion, respectivement. Cette difficulté de conversion peut-être attribuée à une augmentation de l'hydrophobie du substrat. Ainsi, l'acétophénone avec un LogP de 1,52[326] est moins hydrophobe que la butyrophénone (2,66[327]) et la 2,2,2-triméthylacétophénone (LogP = 2,95[328]).

Le benzoylformate de méthyle a été converti modérément et l'hydroxy-ester **A29** correspondant a été obtenu avec 55% de rendement et une modeste induction de 66% *ee*. Le dérivé trifluorométhylé **A30** a été obtenu avec une conversion complète du au fort effet électro-attracteur du CF_3. L'excès énantiomérique est bas (22%) et la configuration absolue est attribuée *R* par comparaison à l'$[\alpha]_D$ mesuré avec celui de la littérature. Cela signifie que la face attaquée était celle opposée à celle des autres cétones. En effet la présence du CF_3 entraine une inversion de priorité. La perte d'excès énantiomérique en passant de CH_3 à CF_3 a déjà été observée en réduction catalysée par le RuCl(*p*-cymène)-Ts-DPEN et une explication a été proposée.[329] La faible induction observée avec CF_3 par rapport à CH_3 a été attribuée à un état de transition opposé du à une faible différentiation de taille entre le CF_3 et le noyau phényle. Finalement, les cétones aliphatiques sont converties modérément avec de faibles excès énantiomériques (Schéma 41, produits **A4** et **A5**) ce qui est attribué au manque d'interaction attractive $C(sp^2)$-H/π qui opère normalement entre le ligand η^6-arène et la cétone aromatique dans l'état de transition.[330]

2.3.3.3. Mécanisme

D'après les observations et les données de la littérature, un mécanisme peut-être proposé comme détaillé sur le Schéma 42.[276] La rationalisation de la réaction dans des conditions biphasiques a été tentée. Le complexe RuCl(*p*-cymène)-Ts-DPEN est connu pour être très hydrophobe et donc reste dans la phase organique 2-MeTHF.

---

[326] E. Moreno, E. Gabano, E. Torres, J. A. Platts, M. Ravera, I. Aldana, A. Monge, S. Pérez-Silanes, *Molecules* **2011**, *16*, 7893-7908.

[327] K. Valko, C. My Du, C. D. Bevan, D. P. Reynolds, M. H. Abraham, *J. Pharm. Sci.* **2000**, *89*, 1085-1096.

[328] Calculé en utilisant Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software V11.02 (© 1994-2014 ACD/Labs)

[329] S. V. Slungård, T.-A. Krakeli, T. H. K. Thvedt, E. Fuglseth, E. Sundby, B. H. Hoff, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5642-5650.

[330] Etude mécanistique sur le catalyseur de Noyori: M. Yamakawa, I. Yamada, R. Noyori, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2818-2821.

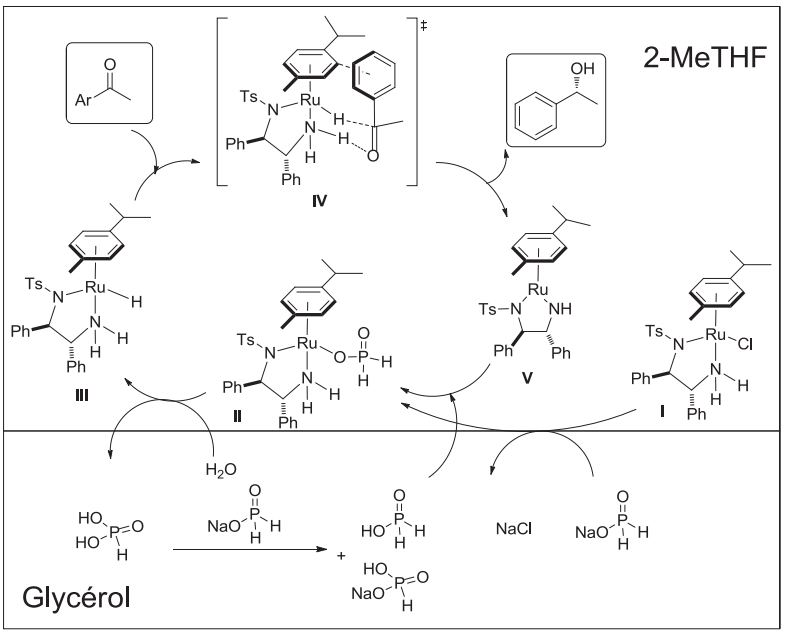


Schéma 42. Mécanisme proposé

L'hypophosphite substituerait le chlore dans le pré-catalyseur RuCl(*p*-cymène)-Ts-DPEN **I** à l'interface glycérol/2-MeTHF de la même manière que ce qu'il a été proposé pour le formiate de sodium dans l'eau.[276] Le chlorure de sodium est libéré dans la phase glycérol alors que le catalyseur reste dans la phase organique. L'intermédiaire **II** se réarrange en présence d'eau ou d'alcool à l'interface avec le glycérol pour transférer l'hydrogène au ruthénium menant au complexe actif **III**.[331] Pendant ce temps, l'acide phosphoreux est libéré dans la phase glycérol.

Le complexe actif **III** interagit avec la cétone par liaison hydrogène avec l'amine et le ruthénium hydrure dans l'état de transition **IV**. L'état de transition **IV** est responsable de l'énantio-différentiation par interaction attractive C(sp^2)-H/π entre le ligand η^6-arène (ici *p*-cymène) et le substituent phényle de la cétone.[332] Une fois l'hydrure transféré du ruthénium vers le carbone de la cétone et le proton axial de l'amine vers l'oxygène, le (*R*)-alcool est déligandé du complexe de ruthénium. Le complexe **V** est alors recyclé par réaction avec l'acide phosphinique (obtenu par possible prototropie entre l'hypophosphite de sodium et l'acide phosphoreux).

2.3.3.4. Conclusion

La comparaison des résultats obtenus avec l'hypophosphite de sodium et les résultats de Noyori utilisant l'isopropanol comme réducteur[193b] montre l'obtention de conversions et

[331] K.-J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 285-288.
[332] M. Yamakawa, I. Yamada, R. Noyori, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2818-2821.

d'excès énantiomériques similaires. Les résultats obtenus avec le système triéthylamine / acide formique[193b] ou avec le formiate de sodium[276] présentent des rendements généralement meilleurs avec des temps de réaction plus faibles. La tendance générale est essentiellement la même: réaction lente avec des substituants électro-donneurs, plus faibles excès énantiomériques avec les groupements électro-attracteurs qu'avec les groupements électro-donneurs (en position *para* sur l'acétophénone).

Dans l'ensemble, le système mis au point est similaire à ceux développés avec l'isopropanol, l'acide formique / triéthylamine ou formiate de sodium. Ces résultats montrent que l'hypophosphite de sodium peut réduire les cétones aromatiques avec de bons rendements et excès énantiomériques en milieu biphasique. Le système utilise des solvants biosourcés avec une faible toxicité. Ce travail constitue la première étude générale avec l'hypophosphite de sodium pour la réduction énantiosélective de cétones. Ces conditions légèrement acides présentent une alternative aux donneurs d'hydrogène ainsi qu'à l'hydrogénation énantiosélective activée également en conditions basiques pour la réduction de substrats sensibles à la base.

2.4. Conclusion

Deux méthodes générales pour la réduction de cétones utilisant l'hypophosphite de sodium comme donneur d'hydrogène efficace ont été développées. Le transfert d'hydrogène de cétones aliphatiques et aromatiques utilisant le système $[RuCl_2(p\text{-cymène})]_2$/2,2'-bipyridine comme catalyseur a été réalisée dans l'eau. De bons rendements et une bonne chimiosélectivité ont été observés. Il a été montré que le palladium sur charbon peut réduire les cétones aromatiques en présence d'hypophosphite en milieu biphasique de manière efficace et sélective en alcool. Dans ces conditions d'autres fonctions sont aussi réduites.

Une version énantiosélective a été développée utilisant RuCl(*p*-cymène)[(*R,R*)-Ts-DPEN] dans un mélange biphasique glycérol/2-MeTHF. Ces conditions originales permettent la réduction de cétones (hétéro)aromatiques avec d'excellentes énantiosélectivités (jusqu'à 97% *ee*). Les réactions ont été conduites en utilisant des solvants biosourcés, non-toxiques et un réducteur peu onéreux – sodium hypophosphite – qui est déjà enregistré à REACH sans toxicité évidente. Pour ces raisons, ces systèmes réducteurs peuvent présenter un intérêt dans un contexte de chimie verte.

3. Partie expérimentale

3.1. General information

All reagents were obtained from commercial sources and used as received. RuCl(*p*-cymène)[(*R*,*R*)–Ts-DPEN], 2,2'-bipyridine, H_3PO_2 (50 w/w % in H_2O) and tetrabutylammonium chloride were purchased from Sigma Aldrich®. $[RuCl_2(p\text{-cymène})]_2$ was purchased from Strem Chemicals Inc. and $NaH_2PO_2.H_2O$ from Acros Organics. The palladium references are as follows: Pd/C 5% 50% H_2O from Heraeus Katalysator, Typ: K-0219, Dat: 19/03.97, Charge, M9/97, Netto: 100g sec. 4-*N,N*-Dimethylaminoacetophenone was synthesized according to the procedure reported in *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2079-2086 and analysis were in accordance with the literature. Racemic alcohols were purchased from commercial companies or prepared by reduction of corresponding ketones.

All reactions were performed in argon. Silica gel (40–63 micron) was used for column chromatography. Thin layer chromatography was performed on precoated silica gel 60–F 254 plates. UV light and phosphomolybdic acid were used for analysis of the TLC plates. All compounds were characterized by spectroscopic data. The nuclear magnetic resonance (NMR. spectra were recorded either on a Bruker ALS 300 (^{1}H: 300 MHz, ^{13}C: 75 MHz), a DRX 300 (^{1}H: 300 MHz, ^{13}C: 75 MHz) or a Bruker DRX 400 (^{1}H: 400 MHz, ^{13}C: 100 MHz) spectrometer, in $CDCl_3$ or DMSO-d_6. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm) and are calibrated to residual solvent peaks: $CDCl_3$ 7.26 ppm in ^{1}H and 77.16 ppm in ^{13}C or DMSO-d_6 2.50 ppm in ^{1}H and 39.52 ppm in ^{13}C.[333] *J*-coupling constants are given in Hz. The peak patterns are indicated as follows: (s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br., broad).

Chiral GC analysis was performed on Shimadzu Gas Chromatograph GC–14A coupled with an integrator Shimadzu C–R6A Chromatopac using a Rt®–βDEXm capillary column (30.0 m × 0.25 mm × 0.25 μm) purchased from Restek Chromatography Products and an FID (flame ionisation detector). N_2 gas was used as a carrier at 1.75 kg/cm². Chiral HPLC was performed on a Perkin Elmer Series 200 (pump, UV/VIS detector at 254 nm, Vacuum degasser) with a chiral column Chiralcel OJ–H column 0.46 × 25 cm (Daicel Chemical Ind., Ltd.).

Optical rotations were determined at 589 nm (sodium D line) at 20 °C by using a Perkin Elmer–343 MC digital polarimeter. Optical rotations are reported as follows $[\alpha]_D^{temperature}$

[333] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997,** *62,* 7512-7515.

[concentration c = g / 100 mL of solvent] and solvent. Configurations were determined by comparison of the measured $[\alpha]_D$ with the literature. Melting points were recorded on a Heizbank system Kofler Type WME (Wagner & Munz). High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a Thermofinnigan Mat 95XL mass spectrometer using chemical ionization.

3.2. Procedures

Procedure to monitor the reaction:

The reaction was stopped and an aliquot of the organic phase was taken off and analyzed by ^{1}H NMR without further treatment. All the compounds inside the reaction mixture were attributed by their characteristic chemical shifts. The percentage of compounds was calculated by the ratios of the integration of one proton of the considered compound on the sum of integration of all the compounds (normalized to one proton). From there, is deduced the conversion (or transformation rate). The ratios were confirmed after extraction, evaporation and NMR analysis of an aliquot of the crude.

Compound % = Integration of 1H of the compound / (Sum of integration of 1H of all the compounds)

Procedure for the reduction of ketone with $[RuCl_2(p\text{-cymene})]_2$ and 2,2-bipyridine

In a sealed tube, under argon atmosphere, $[RuCl_2(p\text{-cymene})]_2$ (15.3 mg, 0.025 mmol, 1 mol%), 2,2'-bipyridine (9.4 mg, 0.06 mmol, 2.4 mol%) and sodium hypophosphite monohydrate (662 mg, 6.25 mmol, 2.5 equiv.) were introduced as solids. The substrate ketone (2.5 mmol, 1 equiv.) followed by water (2.5 mL, c ($NaH_2PO_2.H_2O$ in water) = 2.5 M) were then added. The tube was sealed. The reaction mixture was stirred at 1200 rpm and heated at 80 °C (oil bath temperature). After 24 hours, the tube was cooled to room temperature, depressurized and a ^{1}H NMR aliquot was made to check the conversion of the starting material. The reaction was diluted by additional water (10 mL) and extracted with either pentane or CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4, filtrated and concentrated under reduced pressure. NMR aliquot was taken. The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel using a gradient of pentane or cyclohexane / ethyl acetate (1 / 0 to 7 / 3) or dichloromethane / methanol (1 / 0 to 9 / 1). The TLC plate was revealed by phosphomolybdic acid to detect the alcohol. After evaporation, alcohols were obtained as oil or solid. The products were characterized by NMR.

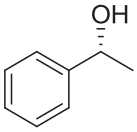
Procedure for the reduction of ketone with Pd/C

In a schlenk tube (10 mL), a solution of a ketone (1 mmol), tetrabutylammonium chloride (20 mg, 72 µmol, 7 mol%) and Pd/C 5% wt (50% in water) (55 mg, 26 µmol, 2.6 mol%) in 2-MeTHF (1 mL) was stirred at room temperature (20 °C) for 10-20 min. To this mixture was added a solution of sodium hypophosphite monohydrate (424 mg, 4 mmol, 4 equiv) in water (2.5 mL). The reaction mixture was heated from 20 to 60 °C over 10-20 min and stirred (1200 rpm) at this temperature for the appropriate reaction time (counting from the time the reaction reached 60 °C). The stirring should be vigorous but the palladium on carbon should not be spilled all over the flask. The same work-up, purification and characterization as procedure A were applied.

Procedure for the reduction of ketone with RuCl(*p*–cymene)[(*R*,*R*)–Ts-DPEN]

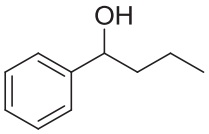
In a Schlenk tube $NaH_2PO_2.H_2O$ (265 mg, 2.5 mmol, 2.5 equiv.) and glycerol (1 mL) were added. The oil bath was preheated at 40 °C. The reaction was flushed with argon and under slow stirring preformed RuCl(*p*-cymene)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (25.2 mg, 0.04 mmol, 4 mol%), a ketone (1 mmol, 1 equiv.) and 2-MeTHF (1 mL) were quickly added. The reaction is then fluid and the stirring was increased. The reaction was stirred at 40 °C for 24 hours. The same work-up and purification as procedure A were applied. The products were characterized by NMR and ee were determined by GC or HPLC.

3.3. Characterization data



(*R*)-(+)-1-phenylethanol [1517-69-7] (A1)

Colorless oil. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 7.39–7.27 (m, 5 H, 5 CH_{Ar}), 4.90 (q, J = 6.4 Hz, 1 H, C*H*-OH), 1.74 (br. s, 1 H, O*H*), 1.50 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, CH_3) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 145.9 (C_q), 128.6 (2 CH), 127.6 (CH), 125.6 (2 CH), 70.6 (CH-OH), 25.3 (CH_3) ppm. **GC:** Rt®-βDEXm capillary column (30.0 m × 0.25 mm × 0.25 µm), carrier gas: 1.75 kg/cm² N_2, injection temperature: 230 °C, detection temperature: 230 °C, column temperature: 70–110 °C at 1 °C/min, retention time: 28.9 min (major, *R*), 30.5 min (minor, *S*), 96% *ee*. $[\alpha]_D^{20}$ = +40.1 (*c* 0.93, $CHCl_3$), 96% *ee* (*R*). Lit.: $[\alpha]_D^{23}$ = +50.1 (*c* 1.00, $CHCl_3$), 92% *ee* (*R*).[334]

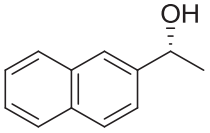


1-phenylbutan-1-ol [614-14-2] (A2)

Colorless oil. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 7.30–7.20 (m, 5 H, 5 CH_{Ar}), 4.64 (t, J = 7.0 Hz, 1 H, C*H*-OH), 2.31 (br. s, 1 H, O*H*), 1.90–1.60 (m, 2 H, CH_2-CH-OH), 1.50–1.20 (m, 2 H, CH_2-CH_3), 0.93 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, CH_3) ppm.[335] **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 145.0 (C_q), 128.4 (2 CH), 127.5 (2 CH), 126.0 (CH), 74.4 (CH-OH), 41.3

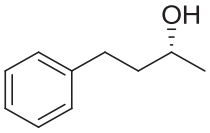
[334] P. Roszkows ki, Z. Czarnocki, J. K. Maurin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1106-1110.
[335] R. J. Rahaim, R. E. Maleczka, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 584-587.

(CH_2), 19.1 (CH_2), 14.0 (CH_3) ppm.[336]



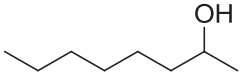
(*R*)-(+)-1-(2'-napthyl)ethanol [52193-85-8] (A3)

White solid. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 7.86–7.82 (m, 4 H, 4 C*H*$_{Ar}$), 7.52–7.46 (m, 3 H, 3 C*H*$_{Ar}$), 5.08 (q, *J* = 6.6 Hz, 1 H, C*H*-OH), 1.70 (br. s, 1 H, O*H*), 1.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, C*H*$_3$) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 143.3 (C_q), 133.3 (C_q), 132.9 (C_q), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 126.1 (CH), 125.7 (CH), 123.9 (CH), 123.8 (CH), 70.3 (CH-OH), 25.1 (CH_3) ppm. **HPLC:** DAICEL CHIRALCEL OJ-H, hexane / 2-propanol (95 / 5, 1.2 mL/min), retention time: 23.4 min (minor, *S*), 31.2 min (major, *R*), 96% *ee*. $[\alpha]_D^{20}$ = +46.4 (*c* 1.0, $CHCl_3$), 96% *ee* (*R*). Lit.: $[\alpha]_D^{20}$ = +38.3 (*c* 1.20, $CHCl_3$), 94% *ee* (*R*).[337] **M.P.:** 69 °C (Lit.: 62–64 °C[338]).



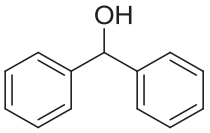
(*R*)-(-)-4-phenylbutan-2-ol [2344-70-9] (A4)

Colorless oil. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 7.35–7.25 (m, 2 H, 2 C*H*$_{Ar}$), 7.25–7.15 (m, 3 H, 3 C*H*$_{Ar}$), 3.79 (m, *J* = 6.1 Hz, 1 H, C*H*-OH), 2.83–2.6 (m, 2 H, C*H*$_2$-CH-OH), 1.96 (br. s, 1 H, O*H*), 1.85–1.70 (m, 2 H, C*H*$_2$), 1.23 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H, C*H*$_3$) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 142.1 (C_q), 128.3 (2 CH), 128.3 (2 CH), 125.7 (CH), 67.2 (CH, CH-OH), 40.8 (CH_2), 32.0 (CH_2), 23.4 (CH_3) ppm. **GC:** Rt®-βDEXm capillary column (30.0 m × 0.25 mm × 0.25 µm), carrier gas: 1.75 kg/cm² N_2, injection temperature: 230 °C, detection temperature: 230 °C, column temperature: 60–110 °C at 1 °C/min, retention time: 49.4 min (minor, *S*), 50.0 min (major, *R*), 9% *ee*. $[\alpha]_D^{20}$ = -2.9 (*c* 0.71, $CHCl_3$), 9% *ee* (*R*). Lit.: $[\alpha]_D^{20}$ = +13.8 (*c* 1.70, $CHCl_3$), 79% ee (*S*).[339]



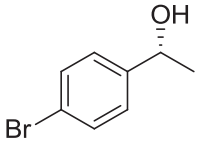
2-octanol [123-96-6] (A5)

Colorless oil. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 3.72 (m, 1 H, C*H*-OH), 2.46 (br. s, 1 H, O*H*), 1.5–1.25 (m, 10 H, 5 C*H*$_2$), 1.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H, C*H*$_3$-CH-OH), 0.83 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H, C*H*$_3$-CH$_2$) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 68.0 (*C*H-OH), 39.4 (CH_2), 31.9 (CH_2), 29.4 (CH_2), 25.8 (CH_2), 23.4 (CH_2), 22.7 (CH_3, *C*H$_3$-CH-OH), 14.1 (CH_3, CH$_2$-*C*H$_3$) ppm.[340]



diphenylmethanol [91-01-0] (A7)

White solid. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 7.30–7.10 (m, 10 H, 10 C*H*$_{Ar}$), 5.67 (s, 1 H, C*H*-OH), 2.49 (s, 1 H, O*H*) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 143.9 (2 C_q), 128.5 (4 CH), 127.6 (2 CH), 126.4 (4 CH), 76.2 (CH-OH) ppm. **M.P.:** 66 °C (Lit.: 63-65 °C[341]).

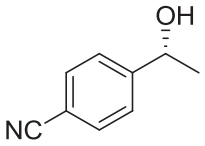


(*R*)-1-(4'-bromophenyl)ethanol [76155-78-7] (A8)

Oil. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, 2 C*H*$_{Ar}$), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, 2 C*H*$_{Ar}$), 4.87 (q, *J* = 6.5 Hz, 1 H, C*H*-OH), 1.64 (br. s, 1 H, O*H*), 1.47 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, C*H*$_3$) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 144.8 (C_q), 131.5 (2 CH), 127.2 (2 CH), 121.1 (C_q), 69.6 (CH-OH), 25.2 (CH_3) ppm. **GC:** Rt®-βDEXm capillary column (30.0 m × 0.25 mm × 0.25 µm), carrier gas: 1.75 kg/cm² N_2, injection temperature: 230 °C, detection temperature: 230 °C, column temperature: 100–140 °C at 1 °C/min, retention time: 30.6 min (major, *R*), 31.7 min (minor, *S*), 93% *ee*. $[\alpha]_D^{20}$ =

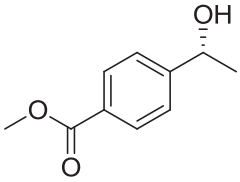
[336] S. Kamijo, Y. Amaoka, M. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4654-4657.
[337] T. Kunisu, T. Oguma, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12937-12939.
[338] T. Inagaki, L. T. Phong, A. Furuta, J.-I. Ito, H. Nishiyama, *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 3090-3096.
[339] D. R. Li, A. He, J. R. Falck, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1756-1759.
[340] A. Frassoldati, C. Pinel, M. Besson, *Catal. Today* **2011**, *173*, 81-88.
[341] J. Karthikeyan, M. Jeganmohan, C.-H. Cheng, *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 8989-8992.

+37.6 (*c* 1.04, $CHCl_3$), 93% *ee* (*R*). Lit.: $[\alpha]_D^{22}$ = +34.8 (*c* 1.03, $CHCl_3$), 97% *ee* (*R*).[342]



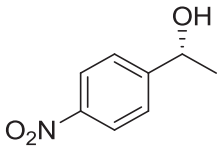
(*R*)-1-(4'-cyanophenyl)ethanol [101219-69-6] (A9)

Colorless oil. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, 2 C*H*$_{Ar}$), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, 2 C*H*$_{Ar}$), 4.97 (q, *J* = 6.4 Hz, 1 H, C*H*-OH), 1.79 (br. s, 1 H, O*H*), 1.50 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, C*H*$_3$) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 151.5 (C_q, CN), 132.1 (2 CH), 126.0 (2 CH), 118.8 (C_q), 110.4 (C_q), 69.2 (CH, CH-OH), 25.2 (CH_3) ppm. **GC:** Rt®-βDEXm capillary column (30.0 m × 0.25 mm × 0.25 µm), carrier gas: 1.75 kg/cm² N_2, injection temperature: 230 °C, detection temperature: 230 °C, column temperature: 110–160 °C at 1 °C/min, retention time: 39.3 min (major, *R*), 40.7 min (minor, *S*), 85% *ee*. $[\alpha]_D^{20}$ = +36.0 (*c* 1.64, $CHCl_3$), 85% *ee* (*R*). Lit.: $[\alpha]_D^{23}$ = +43.1 (*c* 1.02, $CHCl_3$), 96% *ee* (*R*).[342]



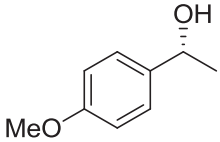
(*R*)-4'-(1-hydroxy-ethyl)-benzoïc methyl ester [129446-47-5] (A10)

Colorless oil. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H, 2 C*H*$_{Ar}$), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H, 2 C*H*$_{Ar}$), 4.97 (q, *J* = 6.6 Hz, 1 H, C*H*-OH), 3.91 (s, 3 H, OC*H*$_3$), 1.67 (br. s, 1 H, O*H*), 1.51 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, C*H*$_3$) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 167.1 (C_q), 151.3 (C_q), 129.6 (2 CH), 128.7 (C_q), 125.2 (2 CH), 69.6 (CH-OH), 52.0 (OCH_3), 25.1 (CH_3) ppm. **Chromatography:** DAICEL CHIRALCEL OJ-H, hexane / 2-propanol (95 / 5, 0.8 mL/min), retention time: 30.2 min (minor, *S*), 32.5 min (major, *R*), 94% *ee*. $[\alpha]_D^{20}$ = +36.9 (*c* 1.03, $CHCl_3$), 94% *ee* (*R*). Lit.: $[\alpha]_D^{25}$ = +41 (*c* 1.0, $CHCl_3$), 93% *ee* (*R*).[338]



(*R*)-(+)-1-(4'-nitrophenyl)ethanol [58287-18-6] (A11)

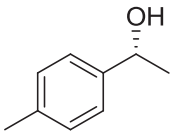
Oil. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 8.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, 2 C*H*$_{Ar}$), 7.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, 2 C*H*$_{Ar}$), 5.02 (q, *J* = 6.5 Hz, 1 H, C*H*-OH), 1.80 (br. s, 1 H, O*H*), 1.52 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, C*H*$_3$) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 153.4 (C_q), 146.9 (C_q), 126.1 (2 CH), 123.6 (2 CH), 69.3 (CH-OH), 25.3 (CH_3) ppm. **HPLC:** DAICEL CHIRALCEL OJ-H, hexane / 2-propanol (95 / 5, 1.2 mL/min), retention time: 26.5 min (minor, *S*), 28.7 min (major, *R*), 82% *ee*. $[\alpha]_D^{20}$ = +28.1 (*c* 1.07, $CHCl_3$), 82% *ee* (*R*). Lit.: $[\alpha]_D^{23}$ = +32.3 (*c* 1.03, $CHCl_3$), 99% *ee* (*R*).[342]



(*R*)-(+)-1-(4'-methoxyphenyl)ethanol [1517-70-0] (A15)

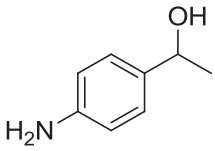
Colorless oil. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H, 2 C*H*$_{Ar}$), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H, 2 C*H*$_{Ar}$), 4.86 (q, *J* = 6.5 Hz, 1 H, C*H*-OH), 3.81 (s, 3 H, OC*H*$_3$), 1.65 (br. s, 1 H, O*H*), 1.48 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, C*H*$_3$) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 159.1 (C_q), 138.1 (C_q), 126.8 (2 CH), 114.0 (2 CH), 70.1 (CH-OH), 55.4 (OCH_3), 25.1 (CH_3) ppm.[338] **GC:** Rt®-βDEXm capillary column (30.0 m × 0.25 mm × 0.25 µm), carrier gas: 1.75 kg/cm² N_2, injection temperature: 230 °C, detection temperature: 230 °C, column temperature: 100 °C, retention time: 47.4 min (major, *R*), 49.7 min (minor, *S*), 91% *ee*. $[\alpha]_D^{20}$ = 38.0 (*c* 1.09, $CHCl_3$), 91% *ee* (*R*). Lit.: $[\alpha]_D^{20}$ = +39.5 (*c* 1.00, $CHCl_3$), 96% *ee* (*R*).[338]

[342] T. H. Krane Thvedt, B. H. Hoff, E. Sundby, T. E. Kristensen, T. Hansen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 2172-2178.



(*R*)-(+)-1-(4'-methylphenyl)ethanol [42070-92-8] (A19)

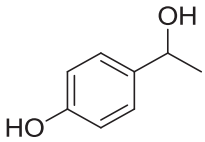
Oil. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 7.27 (d, J = 7.7 Hz, 2 H, 2 CH_{Ar}), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 2 H, 2 CH_{Ar}), 4.87 (q, J = 6.4 Hz, 1 H, C*H*-OH), 2.34 (s, 3 H, CH_3), 1.72 (br. s, 1 H, O*H*), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, CH_3) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 143.0 (C_q), 137.2 (2 CH), 129.3 (2 CH), 125.5 (C_q), 70.3 (CH-OH), 25.2 (CH_3), 21.2 (CH_3) ppm.[343] **GC:** Rt®-βDEXm capillary column (30.0 m × 0.25 mm × 0.25 µm), carrier gas: 1.75 kg/cm² N_2, injection temperature: 230 °C, detection temperature: 230 °C, column temperature: 60–120 °C at 1 °C/min, retention time: 37.6 min (major, *R*), 39.5 min (minor, *S*), 92% ee. $[\alpha]_D^{20}$ = +47.4 (*c* 0.50, $CHCl_3$), 92% *ee* (*R*). Lit.: $[\alpha]_D^{20}$ = +39.5 (*c* 1.00, $CHCl_3$), 96% *ee* (*R*).[344]



1-(4'-aminophenyl)ethanol [14572-89-5] (A20)

Procedure for the reduction of ketone with Pd/C was modified with the addition of sodium hydroxide (160 mg, 4 mmol, 4 equiv), to the sodium hypophosphite solution. This solution was added in two portions with one hour delay. Adapted treatment was also performed: after dilution in CH_2Cl_2 (10 mL), NaOH (1 M, 10 mL) was added. The aqueous phase (pH > 10) was extracted with CH_2Cl_2 (2 × 20 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated.

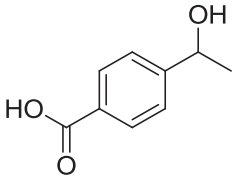
Colorless oil. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, 2 CH_{Ar}), 6.67 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, 2 CH_{Ar}), 4.80 (q, J = 6.4 Hz, 1 H, C*H*-OH), 3.66 (br. s, 2 H, NH_2), 1.65 (br. s, 1 H, OH), 1.47 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, CH_3). **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 145.6 (C_q), 136.1 (C_q), 126.6 (2 CH), 115.1 (2 CH), 69.9 (CH-OH), 24.8 (CH_3).[345]



1-(4-hydroxyphenyl)-1-ethanol [2380-91-8 1] (A21)

Procedure for the reduction of ketone with Pd/C was slightly modified with the addition of sodium hydroxide (80 mg, 2 mmol, 2 equiv) to the sodium hypophosphite solution. Adapted treatment was also performed: after dilution in CH_2Cl_2 (10 mL), water (10 mL) was added. The aqueous phase (pH = 5-6) was extracted with CH_2Cl_2 (2 × 20 mL). Then, the aqueous phase is acidified to pH = 3-4 and extracted with CH_2Cl_2 (2 × 20 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated.

White solid. **^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6):** δ = 9.19 (br. s, 1 H, Ar-O*H*), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, 2 CH_{Ar}), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, 2 CH_{Ar}), 4.91 (d, J = 4.0 Hz, 1 H, O*H*), 4.59 (qd, J = 4.0, 6.4 Hz, 1 H, C*H*-OH), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, CH_3). **^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6):** δ = 156.0 (C_q), 137.7 (C_q), 126.5 (2 CH), 114.7 (2 CH), 67.8 (CH-OH), 25.9 (CH_3).[346]



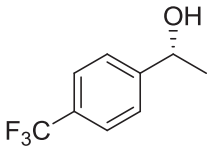
4'-(1-hydroxyethyl)-benzoic acid [97364-15-3] (A23)

Procedure for the reduction of ketone with Pd/C adapted treatment: the reaction was diluted with CH_2Cl_2 and HCl (1 M). The aqueous phase (pH = 1-2) was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure.

White solid. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, 2 CH_{Ar}), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, 2 CH_{Ar}), 4.99 (q, J = 6.5 Hz, 1 H, C*H*-OH), 1.52 (d, J = 6.5 Hz, 3 H, CH_3). **^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6):** δ = 167.4 (C_q), 152.5 (C_q), 129.3 (2 CH), 129.2

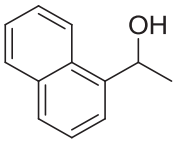
[343] H. L. Ngo, W. Lin, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1177-1187.
[344] P. P. Bora, G. Bez, J. M. H. Anal, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2011**, *72*, 270-275.
[345] Y. Motoyama, K. Kamo, H. Nagashima, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1345-1348.
[346] T. Saito, Y. Nishimoto, M. Yasuda, A. Baba, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8516-8522.

(C_q), 125.5 (2 CH), 67.9 (CH-OH), 25.8 (CH_3).[347]



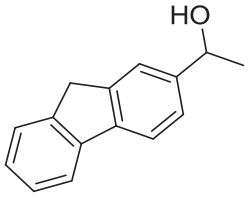
(*R*)-1-(4'-trifluoromethylphenyl)ethanol [76155-79-8] (A24)

Colorless oil. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, 2 CH_{Ar}), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2 H, 2 CH_{Ar}), 4.88 (q, J = 6.4 Hz, 1 H, CH-OH), 2.89 (br. s, 1 H, OH), 1.45 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, CH_3) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 149.8 (Cq), 129.7 (q, $^2J_{CF}$ = 32 Hz, C_q), 125.8 (2 CH), 125.5 (q, $^3J_{CF}$ = 3.8 Hz, 2 CH), 124.3 (q, $^1J_{CF}$ = 271 Hz, C_q), 69.9 (CH-OH), 25.4 (CH_3) ppm. **GC:** Rt®-βDEXm capillary column (30.0 m × 0.25 mm × 0.25 µm), carrier gas: 1.75 kg/cm² N_2, injection temperature: 230 °C, detection temperature: 230 °C, column temperature: 80–110 °C at 1 °C/min, retention time: 22.7 min (major, *R*), 24.9 min (minor, *S*), 93% *ee*. $[\alpha]_D^{20}$ = +30.8 (*c* 1.54, $CHCl_3$), 93% *ee* (*R*). Lit.: $[\alpha]_D^{20}$ = +31.6 (*c* 1.04, $CHCl_3$), 92% *ee* (*S*).[342]



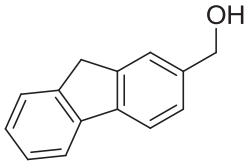
1-(1'-naphthyl)ethanol [1517-72-2] (A26)

White solid. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.88 (d, J = 7.1 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.69 (d, J = 7.1 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.47–7.56 (m, 3 H, CH_{Ar}), 5.70 (qd, J = 3.6, 6.4 Hz, 1 H, CH-OH), 1.89 (d, J = 3.6 Hz, 1 H, OH), 1.68 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, CH_3). **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 141.4 (C_q), 133.8 (C_q), 130.3 (C_q), 128.9 (CH), 127.9 (CH), 126.0 (CH), 125.6 (CH), 125.6 (CH), 123.2 (CH), 122.0 (CH), 67.0 (CH-OH), 24.4 (CH_3).[338]



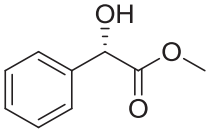
1-(9*H*-fluoren-2-yl)ethanol [1001043-05-5] (A27)

White solid. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 7.74–7.79 (m, 2 H, 2 CH_{Ar}), 7.58 (s, 1 H, CH_{Ar}), 7.54 (d, J = 7.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.35–7.39 (m, 2 H, 2 CH_{Ar}), 7.30 (td, J = 1.4, 7.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 4.99 (qd, J = 3.3, 6.6 Hz, 1 H, CH-OH), 3.90 (s, 2 H, CH_2), 1.82 (d, J = 3.3 Hz, 1 H, CH-OH), 1.56 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, CH_3). **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 144.6 (C_q), 143.7 (C_q), 143.5 (C_q), 141.5 (C_q), 141.2 (C_q), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 125.1 (CH), 124.3 (CH), 122.2 (CH), 120.0 (CH), 119.9 (CH), 70.7 (CH-OH), 37.0 (CH_2), 25.4 (CH_3). **HRMS (CI):** calcd for $C_{15}H_{14}O$ $[M+H]^+$ 211.1117 found 211.1114.



(9*H*-fluoren-2-yl)methanol (A28)

White solid. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 7.76–7.80 (m, 2 H, 2 CH_{Ar}), 7.53–7.57 (m, 2 H, 2 CH_{Ar}), 7.36–7.41 (m, 2 H, 2 CH_{Ar}), 7.30 (dt, J = 1.32, 7.4 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 4.77 (d, J = 5.8 Hz, 2 H, CH_2-OH), 3.91 (s, 2 H, CH_2), 1.67 (t, J = 5.8 Hz, 1 H, OH). **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 143.6 (C_q), 143.4 (C_q), 141.4 (C_q), 141.1 (C_q), 139.7 (C_q), 126.7 (CH), 126.6 (CH), 125.8 (CH), 125.0 (CH), 123.8 (CH), 119.9 (CH), 119.8 (CH), 65.3 (CH_2-OH), 36.8 (CH_2). **HRMS (CI):** calcd for $C_{14}H_{12}O$ $[M-H]^{+\cdot}$ 193.0804 found 195.0804.[348]



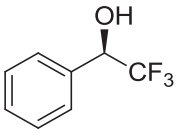
(*S*)-(+)-mandelic acid methyl ester [21210-43-5] (A29)

White solid. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 7.45–7.30 (m, 5 H, 5 CH_{Ar}), 5.18 (s, 1 H, CH-OH), 3.76 (s, 3 H, COOCH_3), 3.43 (br. s, 1 H, OH) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 174.2 (C_q), 138.3 (C_q), 128.8 (2 CH), 128.6 (CH), 126.7 (2 CH), 73.0 (CH-OH), 53.1 (CH_3) ppm. **GC:** Rt®-βDEXm capillary column (30.0 m × 0.25 mm × 0.25 µm), carrier gas: 1.75 kg/cm² N_2, injection temperature: 230 °C, detection temperature: 230 °C, column temperature: 90 °C, retention time: 59.5 min (minor, *R*), 61.2 min (major, *S*), 66% *ee*. $[\alpha]_D^{20}$ = +90.7 (*c* 1.0, $CHCl_3$), 66% *ee* (*S*). Lit.: $[\alpha]_D^{22}$ = +82 (*c* 1.2,

[347] M. C. Breschi, V. Calderone, M. Digiacomo, M. Macchia, A. Martelli, E. Martinotti, F. Minutolo, S. Rapposelli, A. Rossello, L. Testai, A. Balsamo, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2628-2639.

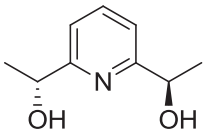
[348] S. Drouet, C. O. Paul-Roth, G. Simonneaux, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2975-2981.

$CHCl_3$), 50% *ee* (*S*).[349] **M.P.:** 52–53 °C (Lit.: 52 °C (cyclohexane, benzene)[350]).



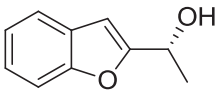
(*R*)-(-)-2,2,2-trifluoro-1-phenylethanol [10531-50-7] (A30)

Oil. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 7.55–7.35 (m, 5 H, 5 CH_{Ar}), 5.03 (qd, J = 6.5, 4.5 Hz, 1 H, C*H*-OH), 2.53 (d, J = 4.5 Hz, 1 H, O*H*) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 134.2 (C_q), 129.6 (CH), 128.7 (CH), 127.6 (CH), 124.4 (q, J_{CF} = 282 Hz, C_q), 72.8 (q, $^2J_{CF}$ = 32 Hz, CH-OH) ppm. **GC:** Rt®-βDEXm capillary column (30.0 m × 0.25 mm × 0.25 µm), carrier gas: 1.75 kg/cm² N_2, injection temperature: 230 °C, detection temperature: 230 °C, column temperature: 90 °C, retention time: 30.7 min (minor, *S*), 32.4 min (major, *R*), 22% *ee*. $[\alpha]_D^{20}$ = -5.60 (*c* 1.16, $CHCl_3$), 22% *ee* (*R*). Lit.: $[\alpha]_D^{25}$ = +23 (*c* 1.56, $CHCl_3$), 90% *ee* (*S*).[351]



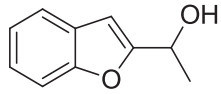
(*R*,*R*)-(+)-2,6-bis(1-hydroxyethyl)pyridine [143329-86-6] (A31)

Oil. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 7.74 (t, J = 7.7 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2 H, 2 CH_{Ar}), 4.93 (q, J = 6.5 Hz, 2 H, 2 C*H*-OH), 3.8 (br. s, 2 H, 2 O*H*), 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 6 H, 2 CH_3) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 162.2 (2 C_q), 137.7 (CH), 118.3 (2 CH), 69.3 (2 CH-OH), 24.0 (2 CH_3) ppm. **GC:** Rt®-βDEXm capillary column (30.0 m × 0.25 mm × 0.25 µm), carrier gas: 1.75 kg/cm² N_2, injection temperature: 230 °C, detection temperature: 230 °C, column temperature: 120 °C, retention time: 41.0 min (minor, meso isomer), 43.6 min (major, (*R*,*R*)), 66% de, >99% ee. $[\alpha]_D^{20}$ = +22.9 (*c* 0.93, $CHCl_3$), 66% *de*, 100% *ee*. (*R*,*R*). Lit.: $[\alpha]_D^{26}$ = +27.0 (*c* 0.4, $CHCl_3$), 100% *de*, 99% *ee*.[352]

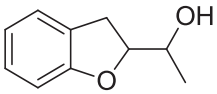


(*R*)-(+)-1-(2'-benzofuran)ethanol [119678-66-9] (A34)

Oil. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.17–7.32 (m, 2 H, 2 CH_{Ar}), 6.61 (s, 1 H, CH_{Ar}), 5.02 (qd, J = 6.6, 0.6 Hz, 1 H, C*H*-OH), 1.73 (br. s, 1 H, O*H*) , 1.64 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, CH_3) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 160.3 (C_q), 154.8 (C_q), 128.2 (C_q), 124.1 (CH), 122.7 (CH), 121.1 (CH), 111.2 (CH), 101.8 (CH), 64.0 (CH-OH), 21.4 (CH_3) ppm. **Chromatography:** DAICEL CHIRALCEL OJ-H, heptanes / 2-propanol (100 / 0 during 10 min, 100 / 0 to 95 / 5 in 90 min, 1 mL/min), retention time: 58.3 min (major, *R*), 61.5 min (minor, *S*), 83% *ee*. $[\alpha]_D^{20}$ = +89.9 (*c* 1.02, $CHCl_3$), 83% *ee* (*R*). Lit.: $[\alpha]_D^{20}$ = -17 (*c* 1.00, $CHCl_3$), 99% *ee* (*S*).[353]



A34



A35

Mixture of 1-(2'-benzo[*b*]furan)ethanol [99058-80-7] (A34) and erythro/threo (A35)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (**A34**, distinct signals) = 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1 H, CH_{Ar}), 7.24-7.30 (m, 1 H, CH_{Ar}), 7.18-7.24 (m, 1 H, CH_{Ar}), 6.61 (s, 1 H, CH_{Ar}), 5.03 (q, J = 6.6 Hz, 1 H, C*H*-OH), 2.08 (br. s, 1 H, O*H*), 1.65 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, CH_3). δ (**A35**, *erythro* isomer, distinct signals) = 4.67-4.74 (m, 1 H), 4.16-4.19 (m, 1 H), 3.06-3.15 (m, 1 H), 1.57 (br. s, 1 H, O*H*), 1.23 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, CH_3). δ (**A35**, *threo* isomer, distinct signals) = 4.53-4.60 (m, 1 H), 3.82-3.87 (m, 1 H), 2.92-3.00 (m, 1 H), 2.36 (br. s, 1 H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3 H). δ (**A35**, *erythro/threo* isomer, overlapped signals) = 7.17-7.19 (m, 1 H, *erythro*; 1 H, *threo*), 7.08-7.15 (m, 1 H,

[349] H. Saito, R. Iwai, T. Uchiyama, M. Miyake, S. Miyairi, *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 872-874.

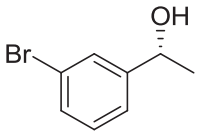
[350] A. Defoin, J. Pires, I. Tissot, T. Tschamber, D. Bur, M. Zehnder, J. Streith, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1209-1221.

[351] T. Korenaga, K. Nomura, K. Onoue, T. Sakai, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8624-8626.

[352] J. Uenishi, S. Aburatani, T. Takami, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 132-138.

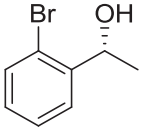
[353] C. Paizs, M. Tosa, V. Bodai, G. Szakacs, I. Kmecz, B. Simandi, C. Majdik, L. Novak, F.-D. Irimie, L. Poppe, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1943-1950.

erythro; 1 H, *threo*), 6.85-6.90 (m, 1 H, *erythro*; 1 H, *threo*), 6.76-6.82 (m, 1 H, *erythro*; 1 H, *threo*), 3.20-3.29 (m, 1 H, *erythro*; 1 H, *threo*).[353,354]



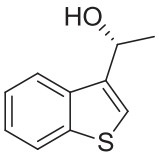
(*R*)-(+)-1-(3'-bromophenyl)ethanol [134615-24-0] (A36)

Oil. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 7.54 (dd, *J* = 1.9, 1.7 Hz, 1 H, C*H*$_{Ar}$), 7.40 (ddd, *J* = 7.7, 1.9, 1.9 Hz, 1 H, C*H*$_{Ar}$), 7.29 (ddd, *J* = 7.7, 1.9, 1.7 Hz, 1 H, C*H*$_{Ar}$), 7.22 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H, C*H*$_{Ar}$), 4.88 (q, *J* = 6.5 Hz, 1 H, C*H*-OH), 1.65 (br. s, 1 H, O*H*), 1.49 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, C*H*$_3$) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 148.2 (C_q), 130.5 (CH), 130.2 (CH), 128.6 (CH), 124.1 (CH), 122.7 (C_q), 69.8 (CH-OH), 25.3 (CH_3) ppm.[355] **GC:** Rt®-βDEXm capillary column (30.0 m × 0.25 mm × 0.25 µm), carrier gas: 1.75 kg/cm² N_2, injection temperature: 230 °C, detection temperature: 230 °C, column temperature: 115 °C, retention time: 32.6 min (major, *R*), 34.8 min (minor, *S*), 93% *ee*. $[\alpha]_D^{20}$ = +32.8 (*c* 1.16, $CHCl_3$), 93% *ee* (*R*). Lit.: $[\alpha]_D^{20}$ = +35.3 (*c* 1.07, $CHCl_3$), 94% *ee* (*R*).[356]



(*R*)-(+)-1-(2'-bromophenyl)ethanol [76116-20-6] (A37)

Oil. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 7.60 (ddd, *J* = 7.9, 1.9, 0.2 Hz, 1 H, C*H*$_{Ar}$), 7.52 (ddd, *J* = 8.1, 1.3, 0.2 Hz, 1 H, C*H*$_{Ar}$), 7.35 (td, *J* = 8.1, 7.5, 1.3 Hz, 1 H, C*H*$_{Ar}$), 7.13 (ddd, *J* = 7.9,.7.5, 1.9 Hz, 1 H, C*H*$_{Ar}$), 5.25 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, C*H*-OH), 1.96 (br. s, 1 H, O*H*), 1.49 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, C*H*$_3$) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 144.7 (C_q), 132.7 (CH), 128.8 (CH), 127.9 (CH), 126.8 (CH), 121.7 (C_q), 69.2 (CH-OH), 23.7 (CH_3) ppm.[355] **GC:** Rt®-βDEXm capillary column (30.0 m × 0.25 mm × 0.25 µm), carrier gas: 1.75 kg/cm² N_2, injection temperature: 230 °C, detection temperature: 230 °C, column temperature: 110 °C, retention time: 32.4 min (major, *R*), 43.4 min (minor, *S*), 92% *ee*. $[\alpha]_D^{20}$ = +51.8 (*c* 1.13, $CHCl_3$), 92% *ee* (*R*). Lit.: $[\alpha]_D^{23}$ = +12.9 (*c* 1.00, $CHCl_3$), 25% *ee* (*R*).[334]



(*R*)-(+)-1-(benzo[*b*]thiophen-3-yl)ethanol [887256-60-2] (A38)

Oil. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 8.00–7.80 (m, 2 H, C*H*$_{Ar}$), 7.45–7.28 (m, 3 H, C*H*$_{Ar}$), 5.30 (qd, *J* = 6.5, 0.7 Hz, 1 H, C*H*-OH), 1.68 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, C*H*$_3$), 1.68 (br. s, 1 H, O*H*) ppm.[357] **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 141.0 (C_q), 140.8 (C_q), 137.3 (C_q), 124.5 (CH), 124.1 (CH), 123.0 (CH), 122.4 (CH), 121.5 (CH), 65.8 (CH-OH), 23.5 (CH_3) ppm. **Chromatography:** DAICEL CHIRALCEL OJ-H, heptanes / 2-propanol (95 / 5, 0.6 mL/min), retention time: 39.4 min (minor, *S*), 44.3 min (major, *R*), 97% ee. $[\alpha]_D^{20}$ = +27.1 (*c* 1.01, $CHCl_3$), 97% *ee* (*R*). Lit.: $[\alpha]_D^{20}$ = +27.1 (*c* 0.79, CH_3Cl), 99% *ee* (*R*).[358]

[354] A. Lattanzi, A. Scettri, *Synlett* **2002**, 942-946.
[355] C. Azerraf, D. Gelman, *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14*, 10364-10368.
[356] J.-B. Xie, J.-H. Xie, X.-Y. Liu, Q.-Q. Zhang, Q.-L. Zhou, *Chem. – Asian J.* **2011**, *6*, 899-908.
[357] Y. Yokoyama, T. Shiozawa, Y. Tani, T. Ubukata, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4521-4523.
[358] M. I. Tosa, P. V. Podea, C. Paizs, F. D. Irimie, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2068-2071.

CHAPITRE 2

Mise en œuvre d'hydrures métalliques peu réactifs

Chapitre 2. Mise en œuvre d'hydrures métalliques peu réactifs

1. Les différents hydrures et leurs classements : Introduction

Les hydrures sont divisés en trois classes suivant la nature de la liaison métal-hydrogène et des propriétés en résultant (des différences de structure, propriétés physiques et comportements chimiques). Ce classement est lié à la position du métal dans le tableau périodique.[359] Les hydrures sont connus sous le nom de : hydrures ioniques (comme des sels), covalents et métalliques.

Les hydrures ioniques contiennent le métal sous forme cationique et l'hydrure sous forme anionique. Sont inclus dans cette catégorie, les hydrures de métaux alcalins et les hydrures de métaux alcalino-terreux à l'exception du béryllium et du magnésium qui ont un comportement plus covalent. Ces hydrures ont une cristallinité, un point de fusion, une enthalpie de formation et une température de décomposition importante. Ces propriétés sont associées aux composés ioniques.

Les hydrures covalents sont des composés dans lesquels la liaison est non-polaire et de type partage de paire libre. D'après de plus récentes documentations, les hydrures covalents sont des solides incolores et de nature polymérique.[360]

MgH_2 a une position particulière entre ionique et covalent car il n'est pas polymérique et se forme de manière réversible par hydrogénation du magnésium.

Une dernière catégorie contient les hydrures des éléments de transition.

[359] D. T. Hurd, *An introduction to the chemistry of the hydrides*, John Wiley & Sons, New York, 1952.
[360] A. J. Maeland in *Recent advances in Hydride Chemistry* (Eds.: M. Peruzzini, R. Poli), Elsevier, 2001, p. 531.

Tableau 26. Tableau périodique des hydrures

H																	He
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	A
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
Cs	Ba		Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Fr	Ra																
Hydrures ioniques		Hydrures de métaux de transition								Hydrures limites			Hydrures covalents				

La synthèse d'hydrures peut être réalisée selon 4 voies : (i) la réduction par H_2 ou par un autre réducteur du métal élémentaire ou dans un état de basse valence; (ii) la métathèse entre une source d'hydrure et un halogénure ou un autre sel du métal; (iii) la décomposition ou réaction d'élimination; et (iv) les réactions acido-basiques.[361]

2. Bibliographie sur les hydrures d'intérêts

2.1. Le CaH_2 et ses dérivés

Le CaH_2 bien que très utilisé en tant que desséchant est relativement peu utilisé en chimie organique. Afin d'apporter une compréhension globale de sa réactivité, ses différentes voies de synthèse et ses propriétés seront présentées avant de détailler ses applications comme source d'hydrogène, base et réducteur.

2.1.1. Synthèse[359]

L'une des méthodes les plus utilisées pour la synthèse d'hydrure de calcium est l'hydrogénation de calcium élémentaire entre 400 et 900 °C (Schéma 43).[362] Entre 300 et 750 °C le calcium absorbe sélectivement l'hydrogène, évitant ainsi la formation d'impuretés. A plus haute température, l'oxyde, le carbure et le nitrure de calcium, résultant de l'absorption par le calcium de monoxyde de carbone, dioxyde de carbone ou de diazote, sont formés à hauteur de 10%.[362b]

[361] S. Aldridge, A. J. Downs, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3305-3365.

[362] a) W. C. Johnson, M. F. Stubbs, A. E. Sidwell, A. Pechukas, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 318-329; b) P. P. Alexander, US 2378368, **1945**; c) A. D. Bulanov, O. Yu. Troshin, V. V. Balabanov, *Russ. J. Appl. Chem.* **2004**, *77*, 875-877.

$$Ca + H_2\,(g) \xrightarrow{300\text{ - }900\ °C} CaH_2\,(s)$$

Schéma 43. Synthèse de l'hydrure de calcium par hydrogénation de calcium élémentaire

L'hydrogénation à haute température de l'oxyde calcium est également possible en présence de magnésium[363a] ou d'aluminium[363b] afin de déplacer l'atome d'oxygène libéré.

$$CaO + M + H_2\,(g) \longrightarrow CaH_2\,(s) + MO$$

M = Mg T = 550 - 650 °C
Al T = 700 - 800 °C

Schéma 44. Synthèse de l'hydrure de calcium par hydrogénation d'oxyde de calcium

Le chlorure de calcium peut également être hydrogéné en présence d'ammoniac et de vapeur de zinc à haute température (entre 800 et 1200 °C) ou encore en présence de sodium ou d'hydrure de sodium.[364] D'autres précurseurs de calcium ont été étudiés tel que des phénolates de calcium à température ambiante et sous haute pression (200 atm).[365]

Plus récemment, l'hydrure de calcium a été synthétisé par broyage de calcium métallique avec un acide solide inorganique sous argon.[366]

2.1.2. Propriétés[359]

L'hydrure de calcium est un solide blanc-gris, insoluble dans les solvants usuels.

Il réagit instantanément par contact avec l'eau de manière complète et irréversible pour donner de l'hydroxyde de calcium et de l'hydrogène moléculaire (Schéma 45).[367] La chaleur dégagée n'est cependant pas suffisante pour enflammer l'hydrogène formé.[359] Il doit donc être conserver et manipuler dans des conditions anhydres sous atmosphère inerte.

$$CaH_2\,(s) + H_2O \longrightarrow Ca(OH)_2\,(aq) + H_2\,(g)$$

Schéma 45. Réaction de l'hydrure de calcium avec l'eau

Il ne réagit pas avec l'oxygène ou l'azote sec jusqu'à 400 - 500 °C.[359]

---

[363] a) P. P. Alexander, F. R. Archibald, CA 435003, **1946**; b) P. P. Alexander, US 2401323, **1946**.
[364] a) D. Gardner, GB 496294, **1938**; b) P. P. Alexander, US 2702234, **1955**.
[365] M. M. Pechet, US 2392545, **1946**.
[366] C. Ney, H. Kohlmann, G. Kickelbick, *Int. J. Hydrogen Energy* **2011**, *36*, 9086-9090.
[367] G.-F. Jaubert, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1906**, *142*, 788-789.

2.1.3. Le CaH_2 comme source d'hydrogène

L'hydrure de calcium a été utilisé comme source d'hydrogène transportable pendant un certain nombre d'années. Il a été vendu pour ces applications sous différents noms commerciaux tel que Hydrolith® et Hydrogénite®. Il a été utilisé pour l'aérospatial[367] puis pendant la seconde guerre mondiale pour remplir les ballons de signalisation et de météorologie.[363b]

2.1.4. Le CaH_2 comme desséchant

L'utilisation de l'hydrure de calcium comme desséchant est la plus connue et a été bien résumée.[368] On rappellera ici brièvement quelques applications intéressantes.

2.1.4.1. Le CaH_2 comme desséchant dans les solvants

Le CaH_2 a été utilisé à l'échelle du laboratoire pour le séchage des solvants aprotiques et protiques. Ainsi, il a été décrit pour le séchage d'amines[369] et d'alcools.[370] Industriellement, il a été utilisé pour sécher l'huile des transformateurs et l'hydrogène.[359]

En analyse, l'hydrure de calcium permet la détermination de quantités d'eau dans les solvants jusqu'à 0,1% avec une précision de 0,001%.[371] Ce sont des mesures manométriques ou volumétriques de l'hydrogène libéré qui permet une telle précision sur de petites quantités. Par cette technique, la solubilité de l'eau dans le benzène, le toluène et le tétrachlorure de carbone a été déterminée.

2.1.4.2. Le CaH_2 comme desséchant dans les réactions

L'hydrure de calcium a été utilisé pour déplacer l'eau formée par exemple lors de la formation d'imine (Schéma 46).[372] Les auteurs ont observé que la réaction est exothermique sans solvant et des produits de haut poids moléculaire sont observés. Par contre, l'addition de solvant permet l'obtention de l'énamine exclusivement.

---

[368] R. E. Gawley, A. Davis, Calcium Hydride in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (Ed.: L. A. Paquette), John Wiley & Sons, New York, 2004, pp. 964-966.
[369] D. R. Burfield, R. H. Smithers, A. S. Chai Tan, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 629-631.
[370] D. R. Burfield, R. H. Smithers, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2420-2422.
[371] C. K. Rosenbaum, J. H. Walton, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 3568.
[372] a) G. B. Fisher, L. Lee, *Synth. Comm.* **1994**, *24*, 1541-1546; b) L. Tussa, C. Lebreton, P. Mosset, *Chem. – Eur. J.* **1997**, *3*, 1064-1070.

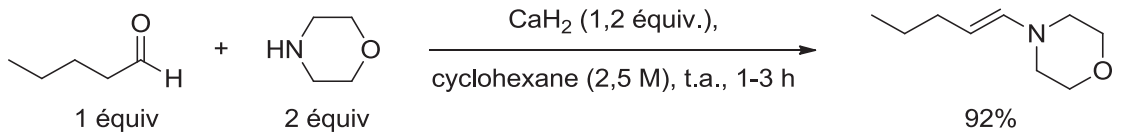


Schéma 46. Formation d'imines en présence de CaH_2

L'emploi d'hydrure de calcium en présence de silice est bénéfique dans le cas de l'époxydation de Sharpless réduisant le temps de réaction de 96 à 8 h avec les même excès énantiomériques que sans CaH_2.[373]

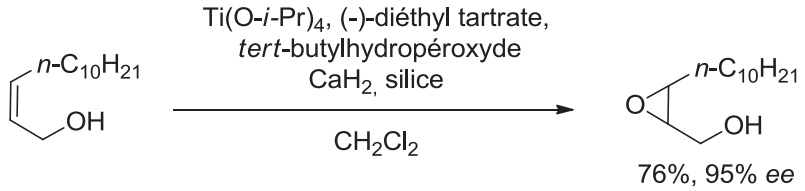


Schéma 47. Epoxydation de Sharpless en présence d'hydrure de calcium

2.1.5. Le CaH_2 comme base

L'hydrure de calcium a été rapporté dans un certain nombre de réactions pour son caractère basique. Il a été utilisé dans des réactions de substitutions nucléophiles de dérivés halogénés[374] ou pour la méthylation d'amines[375] (Schéma 48).

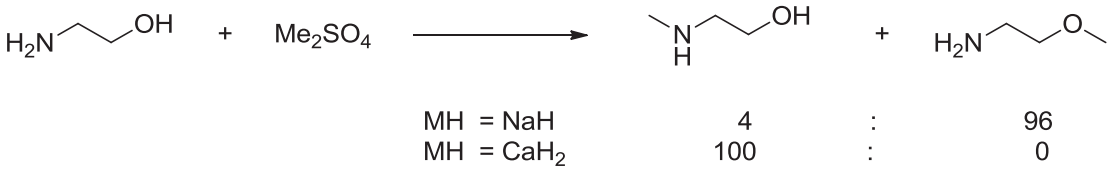


Schéma 48. Méthylation sélective d'amino alcools

En présence de cétones à reflux, il permet la condensation de la cétone sur elle-même. La propriété desséchante du CaH_2 évite l'attaque de l'eau en retour sur la double liaison (Schéma 49).[376]

[373] a) Z.-M. Wang, W.-S. Zhou, G.-Q. Lin, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6221-6224; b) Z.-M. Wang, W.-S. Zhou, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2935-2944.
[374] C.-P. Wu, B. Devendar, H.-C. Su, Y.-H. Chang, C.-K. Ku, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5019-5022.
[375] C. Kashima, K. Harada, Y. Omote, *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 288-290.
[376] M. F. Taboury, M. Godchot, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.***1919**, *169*, 62-64.

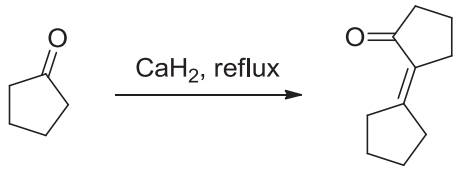


Schéma 49. Aldolisation crotonisation de la cyclopentanone sur elle-même par l'action de l'hydrure de calcium

La même réaction a été observée à température ambiante sur l'acétone formant par une réaction exothermique de l'oxyde de mésityle et un produit de plus haut poids moléculaire.[377] Le CaH_2 a été utilisé dans la réaction de Perkin avec cependant des rendements modérés ne dépassant pas 16% (Schéma 50).[378]

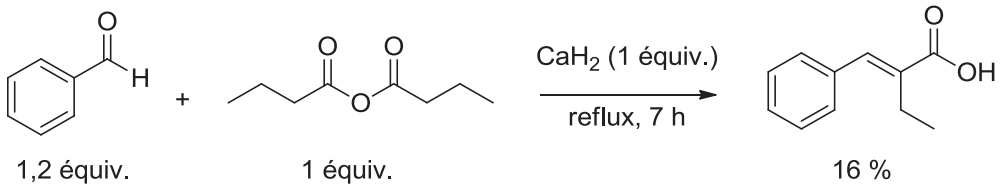


Schéma 50. Réaction de Perkin avec CaH_2

L'hydrure de calcium permet l'addition de Michael de nitroalcanes sur des cétones insaturées (Schéma 51).[379] Les auteurs précisent que sans la présence de méthanol aucune réaction n'a lieu. Le CaH_2 ne réagit pas avec le méthanol ou le nitroalcane seul. Par contre, l'ajout de CaH_2 sur le mélange des deux entraîne une évolution d'hydrogène. Une autre addition de Michael en présence de CaH_2 a été rapportée dans le DMF à température ambiante avec des rendements de 50%.[374]

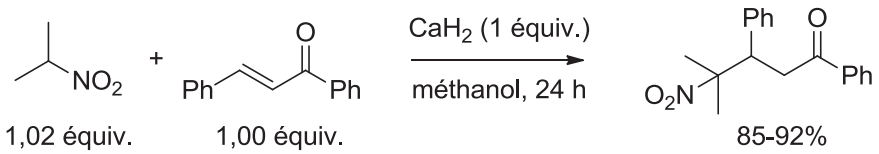


Schéma 51. Addition de Michael du 2-nitropropane sur la benzalacétophénone en présence d'hydrure de calcium

[377] S. Reich, H. O. Serpek, *Helv. Chim. Acta* **1920**, *3*, 138-144.
[378] S. Zuffanti, J. J. Sardella, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**,*72*,4322-4322.
[379] N. Fishman, S. Zuffanti, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4466-4466.

Le CaH_2 a été utilisé dans des cyclisations électrophiles de différents 2-(2',3'-allènyl)acétylacétates avec I_2. L'hydrure de calcium est dans ces conditions plus efficaces que les bases traditionnelles telles que la triéthylamine ou l'hydrure de sodium (Schéma 52).[380]

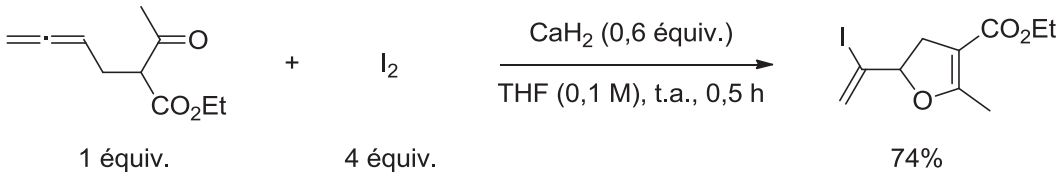


Schéma 52. Cyclisation électrophile en présence d'hydrure de calcium comme base

L'hydrure de calcium peut être utilisé en quantité catalytique pour effectuer une cyclisation catalysée au palladium suivie d'une réaction de Heck dans le DMF. En présence d'une quantité stœchiométrique de CaH_2, les auteurs observent la formation de palladium (0) noir limitant la réaction (Schéma 53). Ils n'expliquent pas le rôle exact de ce réactif dans leur transformation.[381]

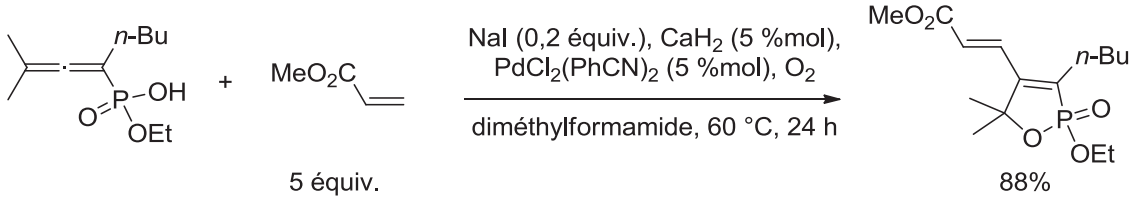


Schéma 53. Cyclisation catalysée au palladium suivie d'une réaction de Heck en présence de CaH_2

Par la suite, une réaction de Conia-ène catalysée au cuivre a été développée avec 20 %mol de CaH_2 menant exclusivement à l'alcène *E* (Schéma 54).[382] Dans ces conditions, l'hydrure de sodium est moins efficace (55% contre 90% de rendement avec le CaH_2) et des produits de décarboxylation sont observés.

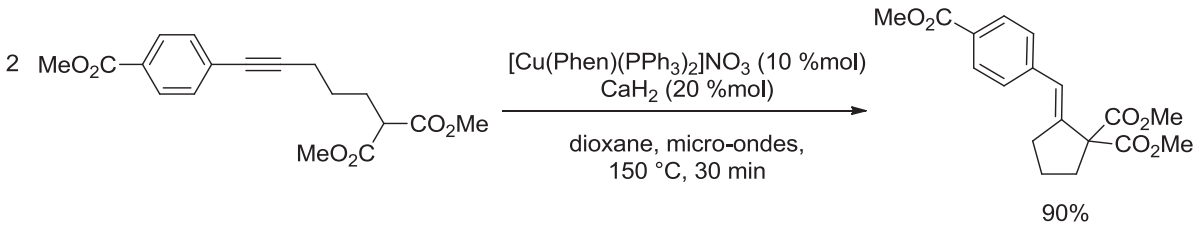


Schéma 54. Réaction de Conia-ène en présence d'hydrure de calcium

[380] B. Wan, X. Jiang, G. Jia, S. Ma, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4373-4379.
[381] F. Yu, X. Lian, S. Ma, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1703-1706.
[382] S. Montel, D. Bouyssi, G. Balme, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2315-2320.

2.1.6. Le CaH_2 et ses dérivés comme réducteur

2.1.6.1. L'hydrure de calcium

Réduction de sels et d'oxydes de métaux

La capacité réductrice de l'hydrure de calcium est connue depuis longtemps sur les oxydes, sulfides et halogénures de métaux.[383,359] Le CaH_2 a reçu un regain d'intérêt pour la réduction d'espèces inorganiques notamment des sels et oxydes de fer et de nickel en métal (0). Son avantage majeur est son efficacité à basse température (140-400 °C) comparé à l'hydrogène (600 °C). Une faible température limite la formation d'impuretés, la coalescence et la croissance des particules.[384]

L'hydrure de calcium a été utilisé avec succès pour la réduction de sulfates insolubles en sulfures à haute température (Schéma 55). Le sulfure obtenu est alors soluble dans l'eau. Cette réaction a été mise à profit pour la titration de la quantité de soufre par dosage de ce sulfure par l'iode.[385] Ce dosage a été utilisé pour la détermination du soufre dans l'huile et le caoutchouc.[386]

$$MSO_4 + CaH_2 \xrightarrow{700\ °C} CaS \qquad M = K, Ca, Ba, Sr$$

Schéma 55. Réduction de sulfates en sulfures par l'hydrure de calcium

Synthèse d'hydrures

L'hydrure de calcium est aussi utile pour la synthèse d'autres hydrures tels que les hydrures d'aluminium[387] et de bore. Pour les hydrures de bore, plusieurs précurseurs ont été utilisés. Le triéthylamine borane réagit avec le CaH_2 pour conduire au borohydrure de calcium ($Ca(BH_4)_2$). Cette synthèse est recommandée car donnant de très bons rendements avec une bonne pureté.[388] Le $Ca[HB(OCH_3)_3]_2$ a été obtenu par réaction du CaH_2 avec le

---

[383] F. M. Perkin, L. Pratt, *Trans. Farad. Soc.* **1908**, *3*, 179-186.

[384] a) L. Seinberg, S. Yamamoto, R. Gallage, M. Tsujimoto, Y. Kobayashi, S. Isoda, M. Takano, H. Kageyama, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8237-8239; b) Y. Hayashi, S. Gotou, M. Mizuguchi, M. Kotsugi, Y. Kitou, E. Okuno, K. Takanashi, *J. Magn. Soc. Jpn.* **2013**, *37*, 198-201; c) K. Kohara, S. Yamamoto, L. Seinberg, T. Murakami, M. Tsujimoto, T. Ogawa, H. Kurata, H. Kageyama, M. Takano, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2563-2565.

[385] W. E. Caldwell, F. C. Krauskopf, *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 2936-2942.

[386] W. E. Caldwell, F. C. Krauskopf, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 3655-3659.

[387] M. Schwarz, A. Haiduc, H. Stil, P. Paulus, H. Geerlings, *J. Alloys Compd* **2005**, *404-406*, 762-765.

[388] R. Köster, H. Huber, *Inorg. Synth.* **1977**, *17*, 17-21.

triméthylborate à 215 °C. Ses propriétés réductrices ont été également testées sur différentes fonctions organiques.[389]

A partir de trifluorure de bore la réaction réalisée entre 225 et 300 °C donne lieu à la formation de diborane. La réaction s'arrête à une conversion de 24% de CaH_2 due à la formation d'une couche passivante de CaF_2.[390] La synthèse peut également être réalisée en solution éthérée et nécessite une température plus faible. Cependant des produits secondaires sont observés.[391]

$$3\ CaH_2 + 2\ BF_3 \xrightarrow{225\text{-}300\ °C} 3\ CaF_2 + B_2H_6$$

Schéma 56. Réduction de BF_3 en borane par l'hydrure de calcium

Synthèse de silanes

En 1963, R. De Pape rapporte l'utilisation de l'hydrure de calcium pour la synthèse de silane à partir de fluorure de silicium sans solvant à 200-250 °C (Schéma 57).[392,391]

$$SiF_4\ (g) + 2\ CaH_2\ (s) \xrightarrow{200\text{-}250\ °C} SiH_4\ (g) + 2\ CaF_2\ (s)$$

Schéma 57. Synthèse de silane par réduction de SiF_4 par CaH_2

Cette réaction est utile pour la synthèse de silanes monoisotopiques avec un rendement de 90-98% en silane et la présence d'impuretés contenant des fluorures aussi faibles que 10^{-4} % en masse.[393,394] Ces silanes monoisotopiques chimiquement purs sont intéressants pour la production de matériels électroniques. L'hydrure de calcium est préféré à LiH, NaH, $LiAlH_4$ et $NaAlH_4$ car il est moins onéreux et moins dangereux à manipuler. L'hydrure de calcium commercial est peu réactif. Ceci est attribué à sa réaction avec l'humidité de l'air produisant de l'oxyde de calcium et de l'hydroxyde de calcium. Le CaH_2 est ici obtenu par hydrogénation de calcium distillé avec de l'hydrogène purifié sur un filtre de palladium.

La limitation principale de la synthèse de silane à partir de SiF_4 est un faible rendement en hydrure de calcium (14,5%) du à la formation d'une couche de CaF_2 limitant l'accès au CaH_2.

[389] G. Hesse, H. Jäger, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2022-2025.
[390] P. Hagenmuller, R. De Pape, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1959**, *249*, 114-116.
[391] R. De Pape, *Ann. Chim.* **1963**, *8*, 185-196.
[392] P. Hagenmuller, R. De Pape, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1960**, *251*, 2032-2034.
[393] A. D. Bulanov, V. V. Balabanov, D. A. Pryakhin, O. Yu. Troshin, *Inorg. Mater.* **2002**, *38*, 283-287, traduit de *Neorg. Mater.* **2002**, *38*, 356-361.
[394] G. G. Devyatykh, E. M. Dianov, A. D. Bulanov, O. Yu. Troshin, V. V. Balabanov, D. A. Pryakhin, *Dokl. Chem.* **2003**, *391*, 204-205, traduit de *Dokl. Akad. Nauk* **2003**, *391*, 638-639.

Une activation mécanique permet d'augmenter le rendement en CaH_2 à 30% avec un rendement quantitatif en silane.[395]

Synthèse d'organosilanes

Le chlorure de triméthylsilyle peut être réduit par le CaH_2 en présence de chlorure d'aluminium, de zinc, de gallium, d'indium, d'antimoine ou de bromure d'aluminium.[396] Les meilleurs résultats ont été obtenus en présence de chlorure d'aluminium. La quantité de sel utilisé est importante: à la stœchiométrie la réaction a lieu à 100 °C mais une réaction parasite de dismutation a lieu. En quantité catalytique (5 %mol), la réaction doit être chauffée à 270-300 °C. Un brevet de Rhône-Poulenc décrit la synthèse d'un silane organique par action de l'hydrure de calcium sur le chlorure de silicium correspondant en présence de solvant le chlorobenzène et d'un agent séquestrant le TDA (tris(dioxa-3,6-heptyl)amine) (Schéma 58).[397]

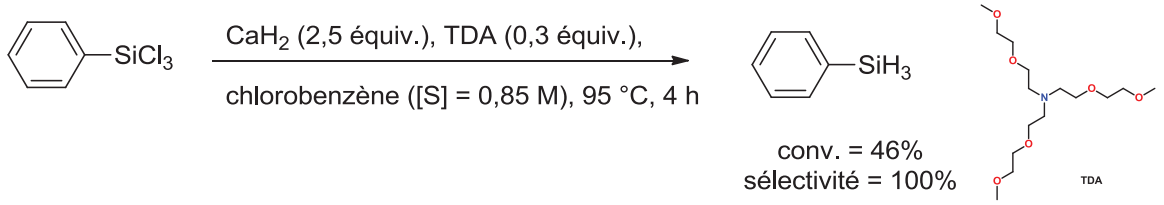


Schéma 58. Réduction de trichlorure de phénylsilane par l'hydrure de calcium

Plus récemment, l'hydrure de calcium en présence de chlorure de zinc (10 %mol) a permis la réduction de chlorure de silicium à 40 °C en 12 h avec un rendement de 83%. En l'absence de zinc aucune réaction n'est observée.[398]

Réduction par l'hydrogène naissant

En chimie organique, en 1921, M. J. Nivière rapporte l'utilisation de l'hydrure de calcium comme source d'hydrogène en le faisant réagir avec un mélange eau / éthanol de 70 / 30. Il réduit ainsi par l'hydrogène naissant en présence de chlorure de palladium ou de chlorure de platine le benzaldéhyde, le nitrobenzène et la benzylidène acétone. L'opération est réitérée jusqu'à consommation complète de la matière première.[399] Aucun rendement n'est spécifié et l'étendue du domaine d'application de la réaction n'a pas été étudiée.

---

[395] O. Yu. Troshin, A. D. Bulanov, V. S. Mikheev, A. Yu. Lashkov, *Russ. J. Appl. Chem.* **2010**, *83*, 984-988.
[396] R. Calas, P. Bourgeois, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 3263-3264.
[397] G. Soula, J.-L. Lepage, FR 2576902, **1985**.
[398] A. Tsuhako, J.-Q. He, M. Mihara, N. Saino, S. Okamoto, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 9120-9123.
[399] J. Nivière, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1920**, *27*, 794-797.

Réduction d'halogénures

L'hydrure de calcium a été étudié dans la déhalogénation de molécules organiques chlorées (chlorobenzène, hexachlorobenzène) sous activation mécanique à faible température et à pression atmosphérique sous atmosphère inerte.[400] La réaction dépend de l'énergie mécanique et de la fréquence de collision. Un mécanisme a été proposé : l'énergie mécanique est accumulée sous la forme de défauts dans le réseau. Le broyage augmente la surface spécifique et force le mélange des espèces au niveau moléculaire. Des états hors équilibre d'espèces actives sont formés. Une réaction explosive a été observée avec l'hexachlorobenzène. Les paramètres influençant cette réaction d'auto-propagation initiée par énergie mécanique ont été étudiés en détail[401] et une comparaison avec une réaction d'auto-propagation thermique a été réalisée.[402,403]

La déhalogénation d'hexachlorobenzène a été étudiée en présence de palladium sur charbon dans des conditions de broyage plus douces : présence d'air et d'humidité.[404] La présence de catalyseur augmente la vitesse de réaction mais n'est pas indispensable à la réduction (Schéma 59). D'autres réducteurs tels que l'hypophosphite de sodium ou le tétrahydruroborate de sodium ont été testés dans les mêmes conditions et en l'absence de catalyseurs sont inactifs.

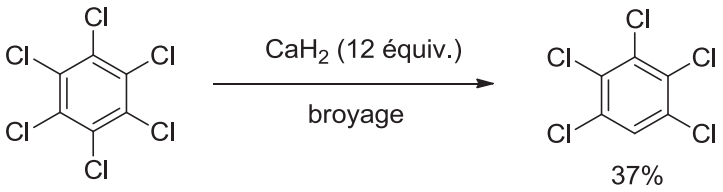


Schéma 59. Déhalogénation d'hexachlorobenzène par l'hydrure de calcium

Réduction d'éthylène

L'hydrure de calcium a été utilisé comme catalyseur pour l'hydrogénation d'éthylène à 200 °C. L'hydrure de calcium semble être plus actif que le calcium métallique. La réduction d'éthylène par l'hydrure de calcium en absence d'hydrogène est relativement lente laissant penser que l'hydrure de calcium n'est pas la seule espèce catalytique active.[405] L'hydrure de

[400] S. Loiselle, M. Branca, G. Mulas, G. Cocco, *Environ. Sci. Technol.* **1997**, *31*, 261-265.
[401] G. Mulas, S. Loiselle, L. Schiffini, G. Cocco, *J. Solid State Chem.* **1997**, *129*, 263-270.
[402] G. Cao, S. Doppiu, M. Monagheddu, R. Orrù, M. Sannia, G. Cocco, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1999**, *38*, 3218-3224.
[403] G. Cao, R. Orrù, *Chem. Engin. J.* **2002**, *87*, 239-249.
[404] I. Pri-Bar, B. R. James, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *264*,135-139.
[405] R. N. Pease, L. Steward, *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, *47*, 2763-2766.

calcium utilisé dans ce cas est synthétisé par hydrogénation de calcium métallique à 200 °C. Par la suite, L. Wright et S. Weller ont comparé le potentiel catalytique de l'hydrure de calcium à celui du platine et du nickel. Bien que moins actif que les métaux de transition, l'hydrure de calcium se comporte de manière similaire et est un catalyseur de type hydrogénation-déshydrogénation.[406] Par échange hydrogène deutérium, ils ont montré que tous les hydrogènes n'étaient pas équivalents et que l'échange des derniers hydrogènes était limité par la diffusion des hydrures de l'intérieur du réseau vers l'extérieur. L'hydrure de calcium utilisé ici est un hydrure de calcium commercial activé sous vide poussé à 200 °C pendant 17 h. Les auteurs ont montré qu'un hydrure de calcium commercial était incapable de réaliser un échange hydrogène-deutérium même à 100 °C.[407,408] Sous ces conditions d'activation, une déshydruration partielle est envisageable laissant penser qu'il y a présence de métal libre. Ainsi, il est proposé que la réduction est lieu à un site où l'hydrure et le métal libre serait adjacent. Ces sites doubles auraient différents niveaux d'énergie d'adsorption correspondant aux différentes pressions de dissociation observées expérimentalement.[409]

Réduction de disulfure en thiolate

Lors de la recherche d'un réducteur pour la réduction chimiosélective de disulfure en thiolate pour le clivage de liaison éther, l'hydrure de calcium et de sodium se sont révélés être les réducteurs les plus efficaces à 200 °C en présence de diphényldisulfure dans la *N*-méthyl-2-pyrrolidone en 30 min.[410] L'hydrure de calcium a été préféré à l'hydrure de sodium car considéré moins hygroscopique et moins basique (évitant une sulfénylation avec les substrats portant des protons énolisables). La réaction est hautement chimiosélective : les éthers aromatiques portant des fonctions nitro, nitriles, cétones, aldéhydes, chlorures et alcènes, donnent les phénols correspondants avec d'excellents rendements (Schéma 60).

[406] L. Wright, S. Weller, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5305-5308; 5948-5950.
[407] L. Wright, S. Weller, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5302-5305.
[408] M. Yamaguchi, Y. Hikari, M. Wada, K. Tarama, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1975**, *48*, 1345-1348.
[409] W. C. Schumb, E. F. Sewell, A. S. Eisenstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *69*, 318-329.
[410] N. S. Gavande, S. Kundu, N. S. Badgujar, G. Kaur, A. K. Chakraborti, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4201-4204.

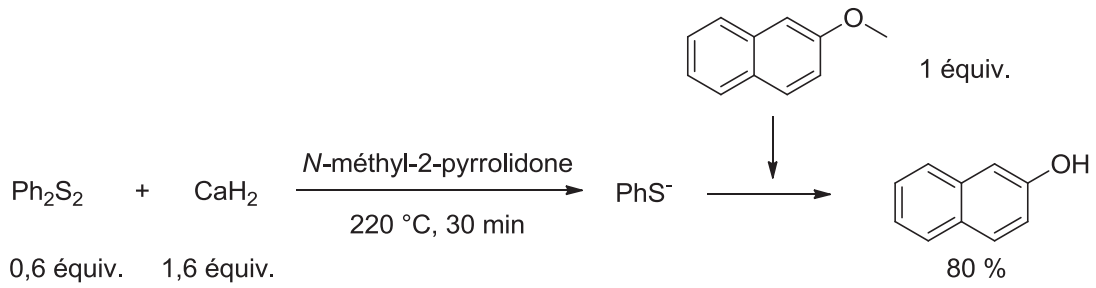


Schéma 60. Réduction de disulfure de thiolate par le CaH_2

Réduction de CO

S. Reich et H. O. Serpek rapporte en 1920 une étude sur la réactivité de l'hydrure de calcium en présence de différentes fonctions organiques.[377] Ils observent la réduction du monoxyde de carbone à 500 °C en formaldéhyde avec 16% de rendement et la réduction du bicarbonate de soude en formiate. Les cétones ne sont pas réduites mais se condensent à 240 °C. Dans le cas de la quinoléine et la pyridine aucun produit de réduction n'est détecté, mais d'autres produits non attribués ont été isolés. Aucune réaction n'a été observée sur le diéthyléther, le benzène, le nitrobenzène et l'anthraquinone. Les auteurs ont conclu que les propriétés réductrices de l'hydrure de calcium ne se manifestant qu'à très haute température, son application en chimie organique risquait d'être limitée.

Réduction de carbonyles

Quelques références peuvent être trouvées sur la réduction des carbonyles en présence d'hydrure de calcium. La première rapporte la réduction de la benzophénone dans un liquide ionique $AlCl_3$-Et_3SBr. La réduction passe intermédiairement par la formation d'un hydrure d'aluminium ce qui est confirmé par infrarouge (IR).[411] Le groupe d'Okamoto a rapporté la réduction de cétones et d'imines par le CaH_2 commercial en présence d'une quantité stœchiométrique de zinc et une quantité catalytique d'isopropoxyde de titane comme acide de Lewis (Schéma 61).[412]

[411] L. Xiao, K. E. Johnson, *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 491-498.

[412] T. Aida, N. Kuboki, K. Kato, W. Uchikawa, C. Matsuno, S. Okamoto, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1667-1669.

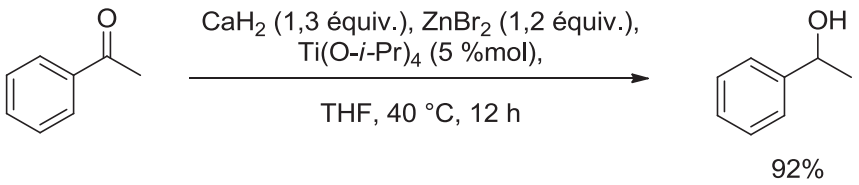


Schéma 61. Réduction de l'acétophénone par l'hydrure de calcium en présence de $ZnBr_2$ et $Ti(O\text{-}i\text{-}Pr)_4$ comme acides de Lewis

Le sel de zinc peut être soit $ZnCl_2$, $ZnBr_2$ ou ZnI_2. Le ZnF_2 est en revanche inactif. D'autres acides de Lewis peuvent être utilisés efficacement tels que $Ti(O\text{-}i\text{-}Pr)_4$, $Al(O\text{-}i\text{-}Pr)_3$, $B(O\text{-}i\text{-}Pr)_3$ et ZnF_2. La réaction est générale sur les imines et cétones avec de bonnes chimiosélectivités. Les halogénures et les doubles liaisons conjuguées ne sont pas réduits. Les limitations sont la réduction des aldéhydes (mélange complexe) et des cétones aliphatiques acycliques (traces).

Pour palier à ces limitations, d'autres conditions ont été développées utilisant du chlorure de triméthylsilyle en quantité stœchiométrique et une quantité catalytique de zinc à température ambiante (Schéma 62).[398]

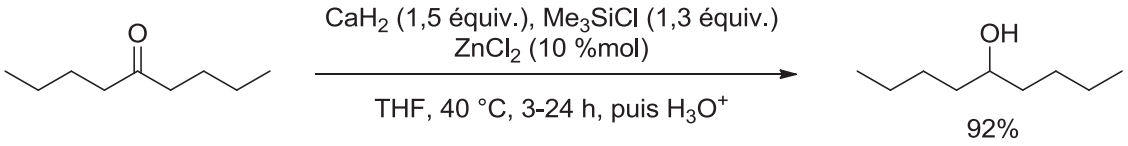


Schéma 62. Réduction de carbonyles en présence de chlorure de silicium et de chlorure de zinc

La présence de sels métalliques est indispensable à la réaction. La nature de celui-ci est aussi importante : les espèces de zinc sont généralement actives ($ZnBr_2$, $ZnCl_2$) par contre $MgBr_2$, $CuCl_2$, $Co(acac)_3$, $FeCl_3$ sont inactifs. La réaction est généralement efficace, permettant l'obtention soit de l'alcool, soit de l'espèce silylée en fonction du chlorure utilisé et du traitement. La chimiosélectivité est très bonne. Les fonctions nitriles, nitro, alcynes, esters et iodures ne sont pas réduites.

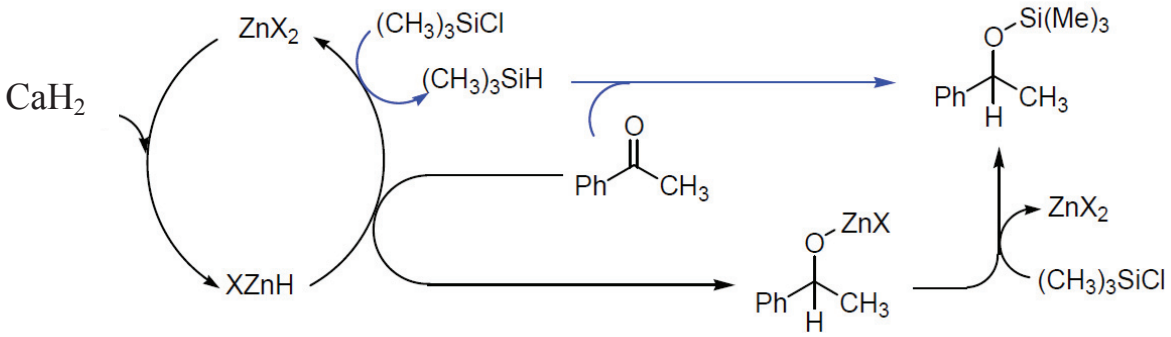


Schéma 63. Mécanisme proposé pour la réduction de carbonyles en présence de CaH_2 ZnX_2 et $(CH_3)_3SiCl$

Deux mécanismes ont été proposés : l'un où le dérivé silylé serait l'acide de Lewis et l'espèce réductrice serait un hydrure de zinc, l'autre voie serait la formation de silane qui serait l'espèce réductrice et les sels de zinc seraient l'acide de Lewis (Schéma 63).

2.1.6.2. Les hydrures de calcium organiques

La faible réactivité de l'hydrure de calcium est due à sa grande stabilité caractérisée par son énergie réticulaire importante (2410 $kJ.mol^{-1}$). L'énergie réticulaire est l'énergie nécessaire pour dissocier une mole de solide en ses ions gazeux.[413]

Une façon de rendre les hydrures plus réactifs et de contrôler leur réactivité est de synthétiser des complexes organométalliques bien définis solubles en milieu organique. Les complexes d'hydrures de métaux de transition sont bien connus et utilisés en catalyse. Cependant, très peu de complexes d'hydrures de calcium ont été rapportés.[413]

La difficulté de synthèse de ces complexes est de limiter l'échange de ligands et la formation de CaH_2 très stable.[414]

PhCaH a été synthétisé et sa réactivité étudiée envers différentes fonctions cependant les rendements sont généralement faibles.[415]

Plus récemment, un hydrure de calcium bien déterminé a été synthétisé [{CaH(dipp-nacnac)(thf)}$_2$] par réduction du précurseur **34** par le phénylsilane (Schéma 64, Eq. 1).[416] Cet hydrure présente l'avantage d'être soluble dans les solvants organiques et d'être stable au

[413] S. Harder, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11165-11177.
[414] S. Harder, *Chem. Rev.* **2010,** *110,* 3852-3876.
[415] K. Mochida, Y. Hiraga, H. Takeuchi, H. Ogawa, *Organometallics* **1987**, *6*, 2293-2297.
[416] S. Harder, J. Brettar, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3474-3478.

reflux du toluène sur 24 h. Il a été appliqué à la réduction d'alcènes, d'époxydes, de cétones, d'isonitriles et de nitriles avec succès (Schéma 64, Eq. 2).[417] Cette réactivité est à comparer avec l'apparente inactivité de l'hydrure de calcium.

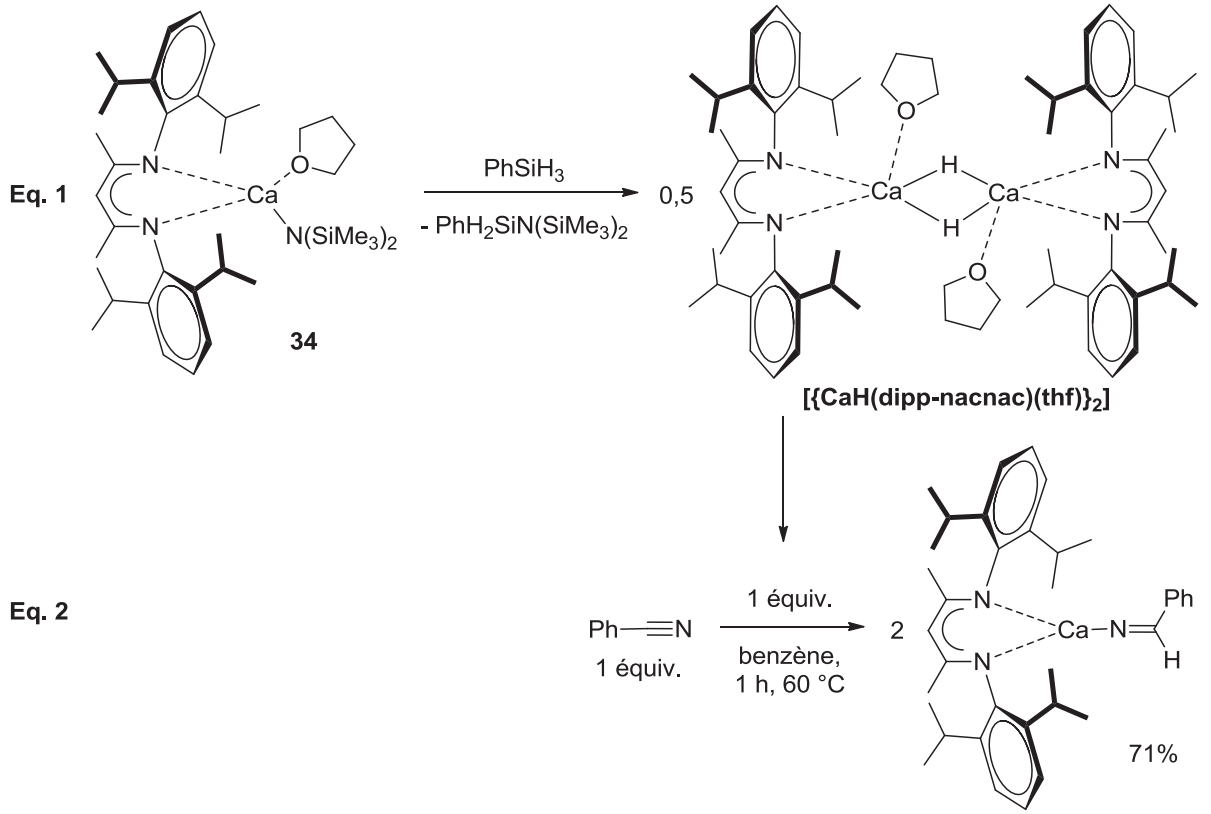


Schéma 64. Synthèse d'un hydrure de calcium bien défini et son application à la réduction de nitrile

Une étude sur la réactivité du complexe [{CaH(dipp-nacnac)(thf)}$_2$] vis-à-vis des cétones énolisables a été menée. Un mélange d'alcool, d'énol et de produit de condensation aldolique a été observé. Ceci montre que même ligandé l'hydrure de calcium garde un caractère basique.[418]

En 2012, le premier hydrure de calcium cationique bien caractérisé a été rapporté.[419] Il a été utilisé comme catalyseur pour l'hydrogénation du 1,1-diphényléthène avec 99% de conversion.

En conclusion, bien que les propriétés réductrices de l'hydrure de calcium soient connues, elles sont encore mal comprises et par conséquent l'hydrure de calcium a trouvé peu

[417] J. Spielmann, S. Harder, *Chem. – Eur. J.* **2007**, *13*, 8928-8938.
[418] J. Spielmann, S. Harder, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 1480-1486.
[419] P. Jochmann, J. P. Davin, T. P. Spaniol, L. Maron, J. Okuda, *Ang. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4452-4455.

d'applications en chimie organique. Le problème majeur souligné dans ce résumé est la différence de réactivité de l'hydrure de calcium suivant sa préparation et sa conservation. L'hydrure le plus réactif est synthétisé à partir de calcium ultra pur distillé puis hydrogéné et gardé en boite à gants. L'hydrure de calcium commercial est généralement hygroscopique, non pyrophorique et peu réactif. Ces caractéristiques sont un avantage car le CaH_2 peut être manipulé et stocké sans risque en revanche une activation chimique ou physique est nécessaire.

Un autre problème vient de sa nature d'hydrure ionique. Des conversions complètes en hydrures de calcium sont rarement obtenues dû à la passivation de la surface de l'hydrure de calcium. Ainsi, les réactions en broyage sont souvent préconisées afin de décaper constamment la surface de l'hydrure de calcium.

De manière générale, quatre types d'activation sont utilisés soit avant ou pendant réaction : activation thermique et / ou sous vide, broyage, activation par sels de métaux catalytiques et / ou acides de Lewis, utilisation d'agents séquestrants et / ou ligands.

2.2. Le MgH_2 et ses dérivés

Parmi les autres hydrures disponibles, notre intérêt s'est porté sur l'hydrure de magnésium. Dans un premier temps, la synthèse et les propriétés de l'hydrure de magnésium seront développées suivies de son utilisation en stockage d'hydrogène et en réduction. Afin de comprendre de manière plus générale la réactivité des hydrures de magnésium, les autres hydrures de magnésium et leurs applications seront présentés.

2.2.1. Le MgH_2

2.2.1.1. Synthèse

Une discussion autour de la synthèse des hydrures est apparue nécessaire car la réactivité de cet hydrure est hautement dépendante de sa préparation.

Hydrogénation

L'hydrogénation du magnésium est généralement réalisée dans des conditions dures contrairement à l'hydrogénation du calcium. L'hydrogénation du magnésium peut être réalisée à 570 °C catalysée par de l'iodure de magnésium sous une pression de 200 bar permettant l'obtention de seulement 60% de rendement.[420] Par la suite, un brevet décrit

[420] E. Wiberg, H. Goeltzer, R. Bauer, *Z. Naturforsch.* **1951**, *6b*, 394-395.

l'hydrogénation de magnésium sous broyage mécanique à haute température et pression (400 °C et 69 bar) et rapporte une conversion totale en métal.[421] Cet hydrure a été rapporté comme réactif à l'eau.

L'hydrogénation de magnésium peut être catalysée par l'hydrure de magnésium (< 400 µm) à hauteur de 1,2% en masse à 350 °C sous 5,8 bar d'hydrogène.[422] Ce procédé est appelé hydrogénation autocatalytique. L'hydrure de magnésium est obtenu avec 97% de rendement et est non pyrophorique.

L'hydrogénation de magnésium est économiquement intéressante en raison du faible prix de l'hydrogène. L'hydrure de magnésium ainsi synthétisé est commercial, disponible à l'échelle industriel et peu coûteux comparé aux autres hydrures.[423] Cependant, certains MgH_2 commerciaux sont non réactifs même à l'air et à l'eau.[424]

L'hydrure de magnésium étant un candidat intéressant pour le stockage d'hydrogène sa préparation par hydrogénation a reçu beaucoup d'attention.

Ashby et Becker rapporte en 1963, l'hydrogénation de réactif de Grignard en solution dans l'éther sans catalyseur. Les rendements sont généralement bons. La température permettant une bonne conversion s'est trouvée être dépendante de la structure du Grignard (Schéma 65).[425]

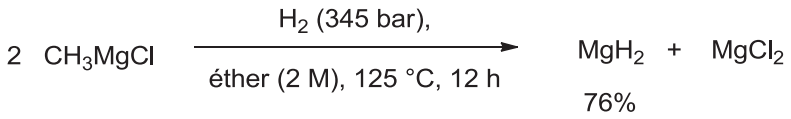


Schéma 65. Synthèse de MgH_2 par hydrogénation de réactif de Grignard

Récemment, l'effet de la nature du réactif de Grignard sur l'activité des particules de MgH_2 a été étudié. L'hypothèse a été émise que l'activité est hautement dépendante de la taille des particules et de la stabilité des cristallites synthétisées.[429]

Bogdanović et son équipe rapporte en 1980, l'hydrogénation du magnésium par catalyse homogène. La réaction d'un complexe anthracène/magnésium en présence de sels de chrome

[421] D. W. Vose, US 2994587, **1961**.
[422] W. Knott, K.-D. Klein, G. Koerner, US 5198207, **1993**.
[423] W. Porcham, US 4623531, **1986**.
[424] E. C. Ashby, R. D. Schwartz, *Inorg. Chem.* **1971**, *10*, 355-357.
[425] W. E. Becker, E. C. Ashby, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 954-955.

ou de titane permet sous hydrogène (80 bar) à 70 °C l'obtention de MgH_2 avec 96% de rendement (Schéma 66).[426] Le MgH_2 ainsi synthétisé est pyrophorique.

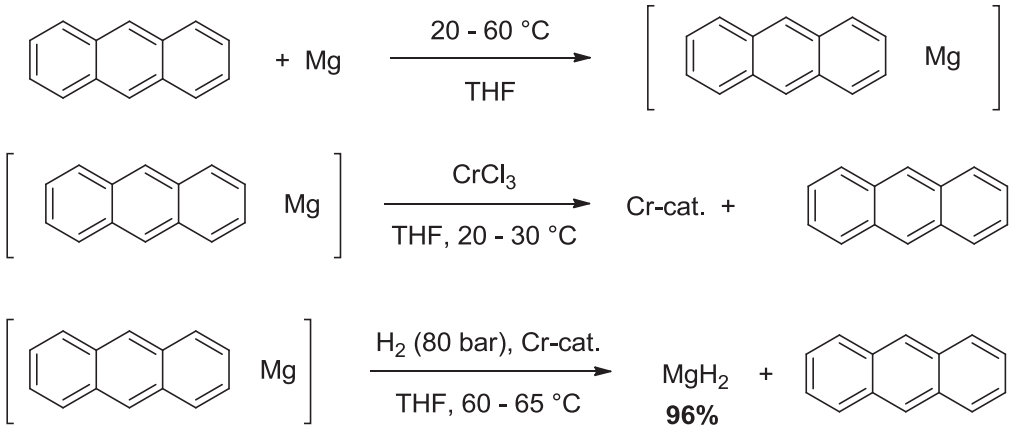


Schéma 66. Synthèse de MgH_2 par hydrogénation de complexe magnésium anthracène

Pyrolyse

La pyrolyse de diéthylmagnésium à 175 °C conduit à l'hydrure de magnésium actif pyrophorique et réagissant violemment avec l'eau et d'autres produits protiques (Schéma 67).[427] Plus tard, le mécanisme[428] ainsi que l'effet de la nature du réactif de Grignard a été étudié. La haute réactivité du MgH_2 synthétisé en particulier à partir de dibutylmagnésium a été attribuée à un autoassemblage sous forme de nano cristaux.[429]

Schéma 67. Synthèse de MgH_2 par décomposition thermique

Réduction par les hydrures

La réduction de diéthylmagnésium par le $LiAlH_4$ dans le diéthyléther à température ambiante pendant 1 h a été rapportée par Schlesinger pour produire du MgH_2.[430] Il souligne que l'ordre et la quantité de tétrahydruroaluminate de lithium additionné est crucial pour la formation du produit voulu. Ashby utilisera un protocole adapté afin d'étudier la réactivité du MgH_2 pour la réduction de fonctions organiques. Il observe ainsi que le MgH_2 synthétisé par cette voie est

[426] B. Bogdanović, S.-T. Liao, M. Schwickardi, P. Sikorsky, B. Spliethoff, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 818-819.
[427] E. Wiberg, R. Bauer, *Z. Naturforsch.* **1950**, *5b*, 396-397.
[428] M. Lefrancois, W. Gault, *J. Organomet. Chem*. **1969**, *16,* 7-19.
[429] E. J. Setijadi, C. Boyer, K.-F. Aguey-Zinsou, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 11386-11397.
[430] G. D. Barbaras, C. Dillard, A. E. Finholt, T. Wartik, K. E. Wilzbach, H. I. Schlesinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4585-4590.

pyrophorique et l'utilise en suspension dans le THF (Schéma 68).[431] Une étude a été effectuée sur l'ordre d'addition et une proposition des espèces en présence a été faite.[432]

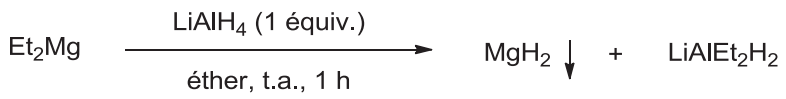


Schéma 68. Synthèse de MgH_2 par réduction de diéthylmagnésium par $LiAlH_4$

Suivant la proportion Et_2Mg / $LiAlH_4$ le résidu d'aluminium dans le MgH_2 synthétisé diffère.[433] Avec une proportion Et_2Mg / $LiAlH_4$ de 1 / 1, le résidu d'aluminium est de 6,6% en masse contre 0,2% en masse pour Et_2Mg / $LiAlH_4$ de 2,5 / 1. La présence d'aluminium pourrait expliquer certaines différences de réactivité.

Une méthode moins utilisée est la réaction d'hydrures alcalins sur des sels de magnésium générant un hydrure de magnésium.[424] L'hydrure de lithium commercial est inactif contrairement à l'hydrure de lithium obtenu par hydrogénation de *tert*-butyllithium. Par contre, le NaH et KH commercial donnent de bons résultats.

2.2.1.2. Propriétés

Le MgH_2 est un solide blanc. Il réagit avec l'eau pour former de l'hydroxyde de magnésium et avec les alcools pour former les alcoolates correspondants.[359] Le MgH_2 est insoluble dans les solvants éthérés.[434]

Il possède une forte capacité gravimétrique et volumétrique en hydrogène de 7,6 %m et 0,111 $kg.L^{-1}$. Le MgH_2 commence à se décomposer à 300 °C à pression atmosphérique, il libère alors du H_2 et reforme le magnésium métal. En effet, l'hydrogène peut être absorbé et désorbé du magnésium réversiblement $MgH_2 = Mg + H_2$.[435]

Finalement, le magnésium est abondant, a « un coût acceptable » et est non toxique.[435]

2.2.1.3. Utilisation pour le stockage d'hydrogène

L'utilisation principale de l'hydrure de magnésium actuelle est le stockage d'hydrogène. La recherche dans ce domaine est très active et apporte une compréhension de la réactivité et des

[431] E. C. Ashby, J. J. Lin, A. B. Goel, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1557-1560.
[432] A. B. Goel, E. C. Ashby, *Inorg. Chim. Acta* **1984**, *87*, 61-65.
[433] A. J. de Koning, P. H. M. Budzelaar, B. G. K. van Aarssen, J. Boersma, G. J. M. van der Kerk, *J. Organomet. Chem.* **1981,** *217,* Cl-C4.
[434] E. C. Ashby, A. B. Goel, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *204,* 139-145.
[435] F. Cheng, Z. Tao, J. Liang J. Chen, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7334-7343.

propriétés de l'hydrure de magnésium. Après une courte introduction sur le stockage d'hydrogène, l'intérêt du MgH_2, ses limitations et les solutions apportées seront discutés.

L'idée d'utiliser l'hydrogène comme source d'énergie non polluante n'est pas nouvelle. Jules Verne en 1874 le propose déjà comme alternative.[360] Cependant, les défis sont nombreux. Pour une application mobile, les matériaux doivent avoir une capacité de stockage d'hydrogène d'au moins 5,5% en masse et 40 $g.L^{-1}$ en volumétrique tout en considérant la régénération des matériaux, le coût, la température d'utilisation et la sécurité.[436]

L'hydrure de magnésium avec ses 7,7% de pourcentage massique d'hydrogène et ses 0,111 $kg.L^{-1}$ de stockage d'hydrogène volumétrique est donc un bon candidat.

Cependant, les réactions d'hydrogénation et de déshydrogénation ne se font qu'à très hautes températures (300 °C) et la cinétique est lente.[437,435] La recherche a été axée sur l'amélioration de la cinétique par le dopage de l'hydrure de magnésium par des métaux de transition[438] et le broyage.[439]

2.2.1.4. Utilisation en réduction

La réactivité de l'hydrure de magnésium sera ici détaillée par fonction organique. La chimiosélectivité ainsi que l'efficacité des transformations seront discutées.

Réduction des sels de métaux

Comme la plupart des hydrures, le MgH_2 est capable de réduire les sels de métaux. On peut citer la réduction du $CoCl_2$ en $Co_2(CO)_8$ en présence de CO[440] par un MgH_2 préparé par réaction de NaH sur $MgBr_2$ dans le THF et la réduction de $TiCl_3(THF)_3$ en $[HTiCl(THF)_{0.5}]_x$[441] par de l'hydrure de magnésium synthétisé par hydrogénation catalysée par des halogénures de métaux de transition et de l'anthracène.

Réduction des halogénures de silicium

Le MgH_2 obtenu par l'hydrogénation du magnésium par catalyse homogène en présence de $TiCl_4$ ou $CrCl_3$ et d'anthracène[426] permet la réduction de $SiCl_4$ en présence de THF à 25-65 °C

---

[436] A. F. Dalebrook, W. Gan, M. Grasemann, S. Moret, G. Laurenczy, *Chem. Comm.* **2013**, *49*, 8735-8751.
[437] B. Sakintuna, F. Lamari-Darkrim, M. Hirscher, *Int. J. Hydrogen Energy* **2007**, *32*, 1121-1140.
[438] B. Bogdanović, B. Spliethoff, *Int. J. Hydrogen Energy* **1987**, *12*, 863-873.
[439] a) J. Charbonnier, P. de Rango, D. Fruchart, S. Miraglia, L. Pontonnier, S. Rivoirard, N. Skryabina, *J. Alloys Compd.* **2004**, *383*, 205-208; b) P. de Rango, A. Chaise, J. Charbonnier, D. Fruchart, M. Jehan, Ph. Marty, S. Miraglia, S. Rivoirard, N. Skryabina, *J. Alloys Compd.* **2007**, *446-447*, 52-57.
[440] A. Devasagayaraj, S. Achyutha Rao, M. Periasamy, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *403,* 387-391.
[441] B. Bogdanović, A. Bolte, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *502*, 109-121.

avec un rendement de 63-80%.[442,443] Le magnésium peut être recyclé par hydrogénation du $MgCl_2$ en présence de sodium métallique. L'hydrure de magnésium commercial dans des conditions similaires (50 °C, 90 min) réduits le $SiCl_4$ en silane avec 16% de rendement.[442]

Le tétrafluorure de silicium peut être réduit en silane avec 90% de rendement en milieu sel fondu à haute température (> 300 °C) par le MgH_2 sous pression d'hydrogène supérieure à la pression de dissociation du MgH_2. Le MgH_2 utilisé ici est préparé par hydrogénation de magnésium.[423]

Un hydrure de magnésium non pyrophorique (obtenu par hydrogénation catalysée par MgH_2[422]) ayant une taille de particules moyenne de 54 µm a été utilisé pour la synthèse de silanes organiques.[444] La réaction procède au reflux de solvants éthérés sous broyage constant. Le broyage constant permet le nettoyage constant de la surface de l'hydrure et le débarrasse du $MgCl_2$ formé. L'utilisation d'ultrasons est également proposée. Dans ces conditions, les doubles liaisons ne sont pas réduites (Schéma 69).

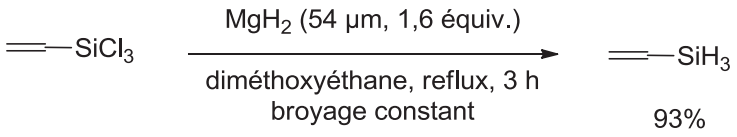


Schéma 69. Réduction de trichlorosilane par MgH_2 non pyrophorique sous broyage

Le diméthylchlorosilane dans la décaline, solvant inerte, est réduit en monosilane correspondant avec 49% de rendement par un MgH_2 non pyrophorique (obtenu par hydrogénation catalysée par MgH_2[422]) en présence de $AlCl_3$ (10 %mol) sous broyage constant à 120 °C pendant 3 h (Schéma 70).[445] En l'absence de chlorure d'aluminium aucune réaction n'a lieu.

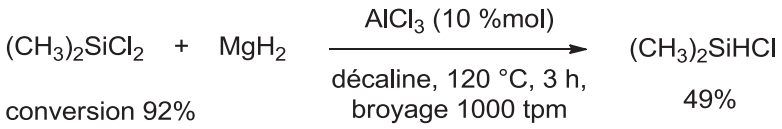


Schéma 70. Réduction de diméthyldichlorosilane par MgH_2 en présence de $AlCl_3$

[442] E. M. Marlett, B. G. McKinnie, US 4725419, **1988**.
[443] a) B. Bogdanović, DE 3247362, **1984**; b) B. Bogdanović, CA 1218828, **1987**.
[444] K. D. Klein, W. Knott, G. Koerner, US 5455367, **1995**.
[445] J. Dröse, W. Knott, D. Wolfgram, US 5856548, **1999**.

Plus tard, le triméthylchlorosilane a été réduit avec 88% de rendement par le MgH_2 (obtenu par hydrogénation catalysée par MgH_2[422]) en présence de $FeCl_3$, dans l'éthylène glycol diméthyléther après 5 h à 80 °C.[446]

Finalement en 2007, un MgH_2 commercial a été utilisé pour la réduction de $SiCl_4$ en silane dans le THF, sans additif, à 120 °C (pression > 10 bar). En moins de 30 min, 99% de rendement en silane est obtenu. Le temps de résidence est important car le silane se décompose à haute température.[447]

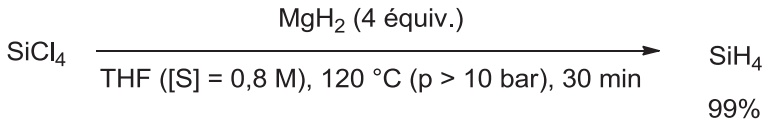


Schéma 71. Réduction de $SiCl_4$ en silane par du MgH_2 commercial

Réduction des halogénures

Ashby et ses collaborateurs rapportent la réduction du 1-iododécane avec MgH_2 (préparé par réduction de Et_2Mg par $LiAlH_4$) dans le THF à température ambiante avec un rendement de 100% au bout de 24 h (Schéma 72).[431] Dans les mêmes conditions, le 1-bromodécane, 1-chlorodécane et le iodobenzène ne sont pas réduits (rendements < 5%).[431] Le 6-iodo-1-hexène est réduit sélectivement en 1-hexène avec 72% de rendement.[448]

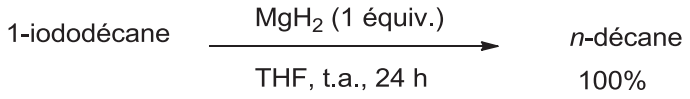


Schéma 72. Réduction du 1-iododécane par le MgH_2

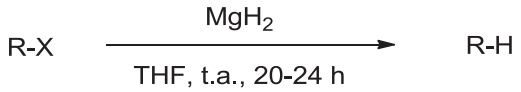
La réduction d'halogénures avec le MgH_2 synthétisé à partir d'un complexe d'anthracène suit la même tendance que la réduction par le MgH_2 préparé par réduction de Et_2Mg par $LiAlH_4$: le iododécane est réduit à plus de 50% alors que dans le même temps le bromo- et chlorodécane sont à peine réduits (rendements < 7%) (Tableau 27, entrées 1-3).

Le MgH_2 synthétisé à partir d'un complexe d'anthracène est moins réactif que le MgH_2 préparé par réduction de Et_2Mg par $LiAlH_4$ pour la réduction d'iodoalcane, 60% de rendement *versus* 100% respectivement (Tableau 27, entrée 1).[426,449] En revanche, il réduit le

[446] W. Knott, P. Tomuschat, B. Weyershausen, DE 10337309, **2005**.
[447] I. M. Dahl, A. Olaf-Sen, K. Thorshaug, A. G. Andersen, WO 2007/073196,.
[448] E. C. Ashby, R. N. DePriest, A. B. Goel, B. Wenderoth, T. N. Pham, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3545-3556.
[449] C. Carfagna, A. Musco, R. Pontellini, *J. Mol. Catal.* **1989**, *57*, 23-28.

iodobenzène avec 30% de rendement alors que le MgH_2 préparé par réduction de Et_2Mg par $LiAlH_4$ est inactif (Tableau 27, entrée 4).

Tableau 27. Comparaison de différents MgH_2 sur la réduction d'halogénures



Entrée	Halogénure	MgH_2 par réduction de Et_2Mg par $LiAlH_4$[a,431]	MgH_2 à partir d'un complexe d'anthracène[449,452]	
			sans métal[a]	avec $FeCl_3$ (30 %mol)[a]
1	iododécane	100	60	100
2	bromodécane	5	7	/
3	chlorodécane	0	1	100
4	iodobenzène	0	30	100

[a] Rendements CPG déterminés à l'aide de l'étalon interne approprié.

L'effet de $TiCl_3.3THF$, VCl_3, $CrCl_3$, $MnCl_2$, $FeCl_3$, $CoCl_2$ et $NiCl_2$ a été étudié sur la réduction des halogénures aromatiques et aliphatiques par MgH_2 (synthétisé à partir d'un complexe d'anthracène). Dans tous les cas, les rendements sont améliorés. Sur les halogénures aromatiques, le chlorure de nickel est le plus actif des sels testés. Sur les dérivés aliphatiques, $TiCl_3.3THF$, $CrCl_3$, $MnCl_2$ et $FeCl_3$ sont également efficaces (rendements >80%). Le $FeCl_3$ à 30 %mol est le catalyseur le plus général (Tableau 27). Il permet la réduction des halogénures aromatiques et aliphatiques avec des rendements supérieurs à 80% à température ambiante en 20 h, y compris sur des substrats encombrés comme le bromoadamantane (Schéma 73).

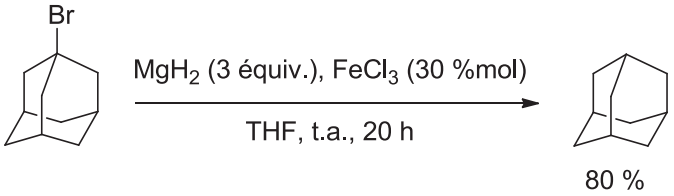


Schéma 73. Réduction du bromoadamantane par le MgH_2 en présence de $FeCl_3$

Une étude de deutération par MgD_2 ou D_2O montre un faible pourcentage de deutération. L'hydrogène serait extrait du THF laissant penser à un mécanisme radicalaire où le MgH_2 régénère le métal en son bas degré d'oxydation. Des complexes de palladium et de nickel (0) solubles ont été envisagés afin de supprimer ce mécanisme radicalaire. Ainsi, une étude au deutérium a été menée en présence de $Pd(Ph_3)_4$, $Ni(PPh_3)_4$ et de $Pd(PEt_3)_4$. Malgré ces

modifications, il semble avoir lieu un mélange de réactions radicalaires et d'addition oxydante.[450]

Réduction des carbonyles

En présence de MgH_2 (préparé par réduction de Et_2Mg par $LiAlH_4$), les aldéhydes sont réduits efficacement à -40 °C et les cétones à température ambiante avec de bonnes sélectivités (Schéma 74).[431] A -40 °C en 1 h, les halogénures, esters, alcènes, acétylènes et chlorure d'acyles sont réduits avec moins de 10% de conversion. Il semblerait ainsi que le benzaldéhyde puisse être réduit sélectivement dans ces conditions. Une cétone insaturée a été réduite en alcool allylique avec 92% et 4% de cétone saturée. De plus, la réduction de cétones cycliques et bicycliques est stéréosélective (*cis* / *trans* = 24 / 76 sur la *tert*-butylcyclohexanone).[451]

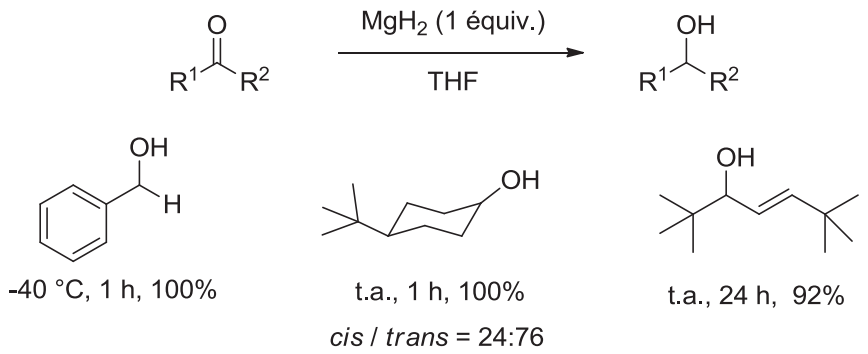


Schéma 74. Réduction de cétones par le MgH_2 préparé par réduction de Et_2Mg par $LiAlH_4$

Musco et Pontellini en 1990, à partir de MgH_2 synthétisé à partir d'un complexe d'anthracène, ont réduit le benzaldéhyde avec une conversion de seulement 33% et un taux de transformation en alcool de 22%.[452] La cyclohexanone se comporte de la même manière et l'augmentation de la température augmente la conversion mais favorise les sous produits de type condensation aldolique. L'acétophénone à 67 °C pendant 6 h est convertie à 89% et seulement 16% de rendement en alcool est observé (Schéma 75).

[450] C. Carfagna, A. Musco, R. Pontellini, *J. Mol. Catal.* **1989**, *57*, L23-L26.

[451] a) E. C. Ashby, J. J. Lin, A. B. Goel, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1560-1563; b) E. C. Ashby, A. B. Goel, J. J. Lin, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3133-3136.

[452] A. Musco, R. Pontellini, G. Terzoni, *Inorg. Chim. Acta* **1990**, *172*, 1-2.

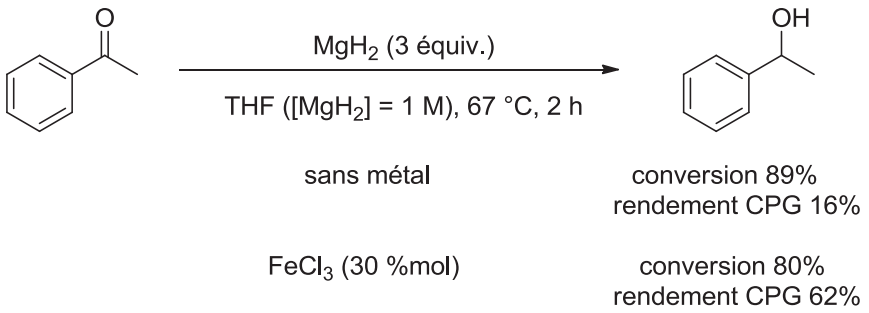


Schéma 75. Réduction de l'acétophénone par le MgH_2 en présence de $FeCl_3$

L'addition de sels de métaux (30 %mol) permet la réduction des carbonyles en alcools correspondants avec de bons rendements (62-98%). Parmi les sels évalués ($TiCl_3$.3THF, VCl_3, $CrCl_3$, $MnCl_2$, $FeCl_3$, $CoCl_2$, $NiCl_2$), le fer et le cobalt donnent les meilleurs résultats (Schéma 75).

Réduction des dérivés d'acides carboxyliques, de nitriles et de composés nitro

Le MgH_2 obtenu par réduction de Et_2Mg par $LiAlH_4$[431] permet la réduction de chlorure de benzyle et d'ester aromatique en alcool, de nitrile aromatique et de nitro aromatique en produits non déterminés. Les alcènes et alcynes ne sont pas réduits dans ces conditions.[431]

Le benzoate d'éthyle peut être réduit en alcool benzylique par le MgH_2 synthétisé à partir d'un complexe d'anthracène[426] en présence de $FeCl_3$ ou $CoCl_2$ avec des rendements ne dépassant pas 15 à 36%.

Réduction des alcynes et alcènes

Les alcynes et alcènes ne sont pas réduits par le MgH_2 obtenu par réduction de Et_2Mg par $LiAlH_4$.[431]

La réduction d'alcynes a été décrite en présence d'un excès de MgH_2 (obtenu par réduction de Et_2Mg par $LiAlH_4$[431]) et de cuivre (I), à température ambiante sur 24-48 h (Schéma 76).[453] La réaction est stéréosélective menant exclusivement à l'alcène *cis* et sans réduction jusqu'à l'alcane. Les rendements sont généralement bons (80-95%) et la réaction tolère sur l'alcyne les protons et les groupements aliphatiques et aromatiques.

[453] E. C. Ashby, J. J. Lin, A. B. Goel, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 757-759.

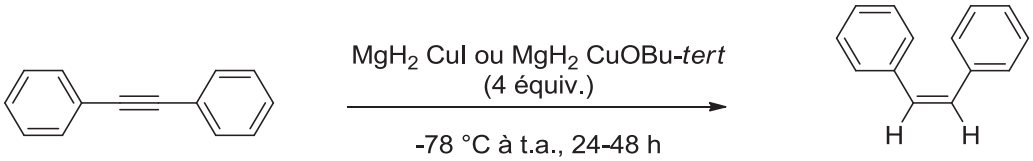


Schéma 76. Réduction d'alcynes en présence de sels de cuivre

L'addition de MgH_2 (obtenu par réduction de Et_2Mg par $LiAlH_4$[431]) sur une double ou triple liaison a été rapportée en présence de Cp_2TiCl_2 dans le THF à 60 °C.[454]

Le MgH_2, synthétisé à partir d'un complexe d'anthracène,[426] s'additionne également sur les doubles liaisons en présence de ZrX_4, $TiCl_4$, $HfCl_4$, $CrCl_3$ et de Cp_2TiCl_2.[455,456,457]

Un hydrure de magnésium, fabriqué par hydrogénation de magnésium, peut être également utilisé pour la synthèse de dialkylmagnésium.[458] Cet hydrure est broyé sous argon jusqu'à obtenir une taille de particules inférieur à 10 micromètres. Il est ensuite mis en réaction avec l'alcène dans le THF et le catalyseur ($ZrCl_4$, $TiCl_4$, $HfCl_3$, $CrCl_3$, $NiCl_2$, VCl_4). Le tout est broyé à reflux pendant 24 h.

Réduction des pyridines

La réaction de MgH_2 (préparé par réduction de Et_2Mg par $LiAlH_4$) avec la pyridine donne le produit d'addition bis(1,4-dihydro-1-pyridyl)magnésium (Schéma 77).[459,433,434]

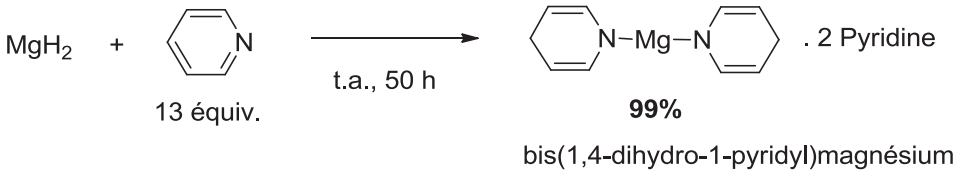


Schéma 77. Réduction de la pyridine par le MgH_2

La réaction est réversible à 125 °C redonnant du MgH_2 et de la pyridine.[459]

2.2.1.5. Conclusion

La réactivité du MgH_2 est fortement dépendante de sa préparation. Deux préparations ont été majoritairement utilisées en chimie organique : la réduction de Et_2Mg par $LiAlH_4$[431] et l'hydrogénation de magnésium élémentaire dans le THF utilisant un catalyseur composé d'un

[454] E. C. Ashby, T. Smith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 30-31.
[455] B. Bogdanović, M. Schwickardi, P. Sikorsky, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 206-207.
[456] B. Bogdanović, M. Maruthamuthu, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *272*, 115-122.
[457] B. Bogdanović, P. Bons, S. Konstantinović, M. Schwickardi, U. Westeppe, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1371-1383.
[458] K.-D. Klein, W. Knott, G. Koener, US 5221499, **1993**.
[459] A. J. de Koning, J. Boersma, G. J. M. van der Kerk, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *186*, 159-172.

halogénure de métal de transition et d'un complexe magnésium-anthracène homogène.[426] Une comparaison de la réactivité de ces deux hydrures a été résumée dans le Tableau 28.

Tableau 28. Réduction de différentes fonctions organiques par différents MgH_2

Fonction	MgH_2 par réduction de Et_2Mg par $LiAlH_4$[a,b,431]	MgH_2 à partir d'un complexe d'anthracène[a,c,449,452]	
		sans métal	avec $FeCl_3$ (30 %mol)
iodoalcane	100 (100 alcane)	60 (100 alcane)	100 (100 alcane)
bromoalcane	5 (5 alcane)	7 (7 alcane)	/
chloroalcane	0	1 (1 alcane)	100 (100 alcane)
iodobenzène	0	30 (30 alcane)	100 (100 alcane)
aldéhyde aromatique	100 (100 alcool)	33 (22 alcool)	79 (68 alcool)
cétone aliphatique	100 (100 alcool)	25 (19 alcool)	100 (80-98 alcool)
ester aromatique	/ (79 alcool)	/	/ (15-36 alcool)
chlorure de benzyle	/ (85 alcool)	/	/
benzonitrile	100 (32 alcool, 3 aldéhyde)	/	/
nitrobenzène	75 (N.D.[d])	/	/
alcène	0	/	/
alcyne	0	/	/

[a] Conversions (Rendements en produit)); [b] MgH_2 (1 équiv.), THF, t.a., 24 h; [c] MgH_2 (3 équiv.), THF, t.a., 25 h; [d] N.D. = non déterminé.

Le MgH_2 synthétisé par réduction du Et_2Mg par $LiAlH_4$[431] est capable de réduire les carbonyles, les dérivés d'acides carboxyliques, les nitriles, les dérivés nitro et les iodoalcanes sélectivement vis à vis de bromoalcanes, chloroalcanes, les halogénures aromatiques, les alcènes et les alcynes sans additifs.[431] En revanche, le MgH_2 synthétisé par hydrogénation catalysée par halogénure de métaux de transition et un complexe magnésium-anthracène,[426] est moins réactif notamment sur les carbonyles. L'addition de sels de métaux permet de pallier à ce manque de réactivité. Aucune tendance générale ne peut en être déduite.

L'addition d'autres métaux de transition permet de réduire d'autres fonctions comme par exemple les alcènes et alcynes.

Des hydrures commerciaux ou synthétisés par hydrogénation catalysée par le MgH_2 ont été utilisés dans une moindre mesure. L'addition de sels de métaux, l'utilisation de broyage mécanique ou des ultrasons est généralement bénéfique.

2.2.2. Les autres hydrures de magnésium

La réaction de l'hydrure de magnésium activé mène à un certain nombre de dérivés d'hydrures de magnésium qui sont dans certains cas solubles dans le THF et qui ont des propriétés réductrices intéressantes.

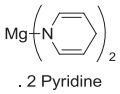
2.2.2.1. Les RMgH et leurs hydrures complexes

Synthèse et solubilité

L'hydrure de magnésium (synthétisé par réduction de Et_2Mg par $LiAlH_4$[431]) réagit avec MgX_2, MgR_2, $Mg(OR)_2$ et $Mg(NR_2)_2$ pour donner les hydrures d'halogénures magnésium,[460] d'alkyle magnésium, d'aryle magnésium,[461,462] d'alkoxy magnésium[451] et dialkylamino magnésium (Tableau 29).[463] Les hydrures d'alkoxy magnésium[451] et dialkylamino magnésium peuvent être également préparés par réaction du MgH_2 respectivement sur l'alcool ou l'amine correspondante.[463] D'autres hydrures complexes ont été synthétisés mais ont suscité peu d'intérêt. On citera $KMgH_3$[464a], $MMgR_2H$, MMg_2R_4H[464b] et LiMgH(OR).[464c]

[460] E. C. Ashby, J. J. Lin, A. B. Goel, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 310-311.
[461] E. C. Ashby, J. J. Lin, A. B. Goel, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 169-169.
[462] E. C. Ashby, A. B. Goel, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3480-3485.
[463] E. C. Ashby, J. J. Lin, A. B. Goel, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1564-1566.
[464] a) E. *C.* Ashby, R. Kovar, R. Arnott, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2182-2183; b) E. C. Ashby, R. Arnott, Suresh Srivastava, *Inorg. Chem.* **1975**, *14,* 2422-2426; c) E. C. Ashby, S. A. Noding, A. B. Goel, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1028-1035.

Tableau 29. Synthèse et application des dérivés d'hydrure de magnésium

Hydrures	Synthèse	Solubilité dans le THF	Fonctions réduites
XMgH	$MgH_2 + MgX_2$	soluble	cétones, alcènes, alcynes,[460] iodure[448]
AlkylMgH	$MgH_2 + MgR_2$	soluble	cétones et alkylation[461]
RMg_2H_3[462, 432]	$MgH_2 + MgR_2$	soluble	
ROMgH	$MgH_2 + MgOR_2$ ou ROH	soluble	même réactivité que MgH_2[431]
NR_2MgH	$MgH_2 + Mg(NR_2)_2$ ou HNR_2	dépend de R	cétones[463]
LiMgH(OR)	$MgH_2 + LiOR$	soluble	cétones[464c]
 . 2 Pyridine	MgH_2 + pyridine	modérément soluble	cétones, aldéhydes, énones, imines, hétéroaromatiques, sels de pyridinium, nitriles [459,465,466]

Réduction

Les hydrures d'halogénures magnésium (XMgH) ont été rapportés pour réduire les cétones et s'additionner aux alcènes et alcynes. Le HMgCl réduit également les iodures aliphatiques sélectivement en présence d'un alcène de manière cependant moins efficace que le MgH_2. Les ROMgH ont la même réactivité que le MgH_2. Les alkylMgH réduisent les cétones. Les NR_2MgH et LiMgH(OR) ont été rapportés pour la réduction de cétones également.

Le bis(1,4-dihydro-1-pyridyl)magnésium issu de la réaction de MgH_2 avec la pyridine n'est pas formellement un hydrure. Cependant, il permet la réduction de cétones, d'aldéhydes, d'énones, d'imines, d'hétéroaromatiques, de sels de pyridinium et de nitriles à température ambiante en 24 h.[465,466] Par exemple, le benzonitrile est réduit par le bis(1,4-dihydro-1-pyridyl)magnésium en benzaldéhyde avec 85% de rendement (Schéma 78).

[465] a) A. J. de Koning, J. Boersma, G. J. M. van der Kerk, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *186*, 173-184; b) P. H. M. Budzelaar, A. J. de Koning, B. G. K. van Aarssen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, *11*, 989-992.

[466] A. J. de Koning, P. H. M. Budzelaar, J. Boersma, G. J. M. van der Kerk, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *199*, 153-169.

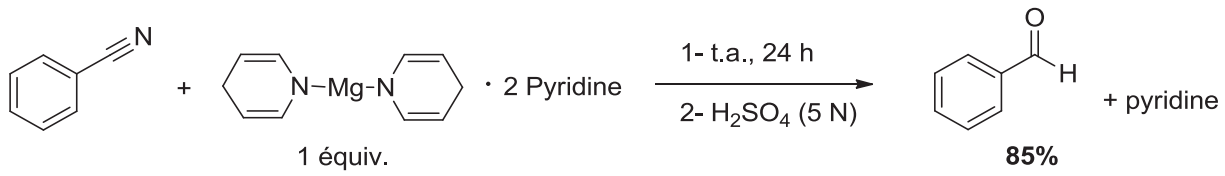


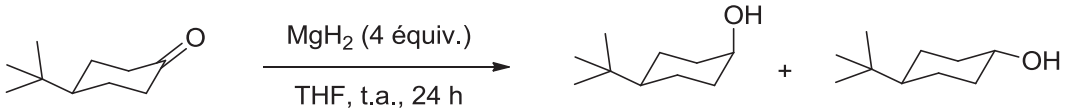
Schéma 78. Réduction du benzonitrile par le bis(1,4-dihydro-1-pyridyl)magnésium en benzaldéhyde

Afin de comparer la réactivité des différents hydrures de magnésium, la réduction de la *tert*-butylcyclohexanone a été sélectionnée (Tableau 30). Les ROMgH présentent de bons rendements comme le MgH_2 et une sélectivité accrue pour l'alcool axial (Tableau 30, entrées 1 et 2).[451] L'augmentation de l'encombrement stérique sur l'alcoolate permet d'augmenter les sélectivités pour l'alcool axial à plus de 80%.

La réduction par NR_2MgH présente des rendements plus faibles et une sélectivité accrue vis-à-vis du MgH_2 (Tableau 30, entrées 1 et 3).[463] Les faibles rendements ont été attribués à l'énolisation de la cétone. De la même façon que précédemment, l'augmentation de l'encombrement stérique de R permet une augmentation de la sélectivité jusqu'à 73% pour l'alcool axial.

La réduction en présence de $LiMgH_2(OCH_3)$ est comparable en rendement à CH_3OMgH avec une sélectivité moindre (Tableau 30, entrées 2 et 4). La réaction d'énolisation est aussi observée dans certains cas.

Tableau 30. Comparaison des différents hydrures de magnésium sur la réduction de la 4-*tert*-butylcyclohexanone



Entrée	RMgH	Rendement (%)	Sélectivité (%)		Réf.
			Axial-OH	Equatorial-OH	
1	MgH_2	100	24	76	451
2	CH_3OMgH	100	76	24	451
3	*n*-Pr_2NMgH	65	60	40	463
4	$LiMgH_2(OCH_3)$	95	60	40	464c

2.2.2.2. Les hydrures de magnésium complexés

Différents hydrures de magnésium solubles dans le THF ont été préparés par addition lors de leur préparation d'une quantité catalytique de quinuclidine ou de sels de métaux.[467] Ces hydrures ont été efficacement utilisés pour l'addition d'hydrure de magnésium sur une double liaison.

Des hydrures de magnésium solvatés avec du tétrahydrofurane (THF), de l'éthylène glycol diméthyléther (DME), du *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA), de la triéthylamine (NEt_3), un éther couronne (éther 18-couronne-6) ou du 1,2-bis(diméthylphosphino)éthane (DMPE) ont été synthétisés par réduction de dibutylmagnésium par le phénylsilane (Schéma 79).[468] Le MgH_2 complexé précipite. Il est alors séparé des résidus siliciés par filtration et lavage.

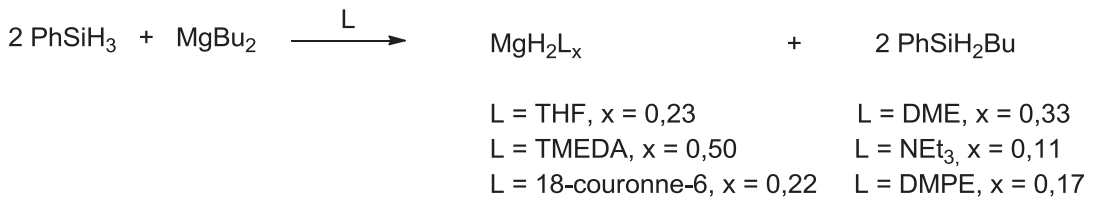


Schéma 79. Synthèse d'hydrure de magnésium par réduction par des silanes

Ces hydrures une fois secs sont sensibles à l'air et pyrophoriques. $MgH_2(TMEDA)_x$ présente la particularité d'être soluble dans le THF permettant l'obtention d'hydrure soluble. Les auteurs ont noté que suivant les expériences la quantité d'agent chélatant incorporé variait. L'activité de ces hydrures a été testée sur la réduction de pyridine-d_5. L'ordre de réactivité est le suivant: $MgH_2(TMEDA)_{0,5} > MgH_2(THF)_{0,23} >> MgH_2(DME)_{0,33}$. Le $MgH_2(THF)_{0,23}$ réduit Ph_2SiCl_2 et Ph_3SiCl à température ambiante en 17 h en Ph_2SiH_2 et Ph_3SiH avec 63% et 57% de rendement respectivement.

Plus récemment, des hydrures de magnésium bien définis ont été synthétisés.[416,469] Ils sont généralement obtenus par réduction de précurseurs par des silanes.

---

[467] a) B. Bogdanović, P. Bons, M. Schwickardi, K. Seevogel, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1041-1050; b) B. Bogdanović, M. Schwickardi, US 5273686, **1993**.

[468] M. J. Michalczyk, *Organometallics* **1992**, *11*, 2307-2309.

[469] a) S. Harder, J. Spielmann, J. Intemann, H. Bandmann, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4242-4246; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4156-4160; b) J. Intemann, J. Spielmann, P. Sirsch, S. Harder, *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 8478-8489.

En conclusion, l'hydrure de magnésium commercial a été peu utilisé en réduction de fonctions organiques. L'addition de sels de métaux, le broyage et l'addition de complexant semblent promouvoir la réactivité de l'hydrure de magnésium.

2.3. Conclusion

Les hydrures de calcium et de magnésium bien que produits industriellement et utilisés respectivement en tant que desséchant ou pour le stockage d'hydrogène ont été peu étudiés en chimie organique. Les études ont principalement portées sur leur synthèse sous forme réactive. L'activation de la forme commerciale peu réactive a été peu étudiée ou a reçu un succès limité avec l'addition de quantité excessive d'additifs.

L'activation de la forme commerciale solide, non pyrophorique, stable à l'air est très intéressante d'un point de vue pratique et économique. D'autre part, les sous-produits de la réaction sont insolubles, inertes et non toxiques. Les hydrures de départ sont synthétisés à partir d'éléments abondants et avec des prix abordables.

3. Résultats et discussion concernant l'utilisation directe du CaH_2 et MgH_2 en réduction

3.1. Introduction

L'hydrure de magnésium (préparé par réduction de Et_2Mg par $LiAlH_4$) a été décrit comme capable de réduire les carbonyles à température ambiante dans le THF (Schéma 80).[452]

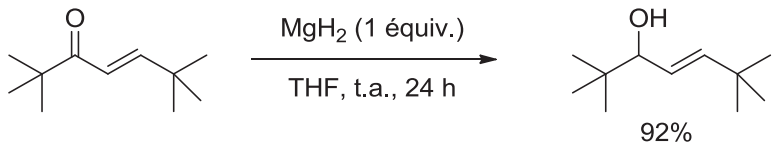


Schéma 80. Réduction de carbonyles par MgH_2 préparé par réduction de Et_2Mg par $LiAlH_4$

Le broyage mécanique a un effet positif sur la réactivité de l'hydrure de magnésium et de calcium, notamment dans le cas du MgH_2 utilisé pour le stockage d'hydrogène. Il a été montré par le Laboratoire de Cristallographie du CNRS et le Consortium de Recherche pour l'Emergence de Technologies Avancées de Grenoble que le broyage du MgH_2 a pour effet une diminution de la taille des particules et une diminution du temps de désorption de l'hydrogène soit une augmentation de la cinétique.[439]

Des hydrures activés par broyage mécanique ont été préparés et caractérisés avec le savoir-faire du Laboratoire de Cristallographie du CNRS et le Consortium de Recherche pour l'Emergence de Technologies Avancées de Grenoble. Ces hydrures ont ensuite été testés pour la réduction de l'acétophénone.

3.2. Préparation et caractérisation d'hydrures activés

3.2.1. Préparation des hydrures activés

Les hydrures commerciaux ont été pesés en boites à gants dans des bols de broyage en carbure de Tungstène de 25 mL et de diamètre interne de 30 mm. 8 billes de 8 g ont été additionnées dans le bol et le tout est fermé hermétiquement. Les bols de broyage sont positionnés dans un broyeur planétaire (Figure 1 et Figure 2). Les bols sont agités avec une vitesse de rotation de 300 tours pendant 7 h à raison de 45 minutes de rotation et 15 minutes de pause soit un temps effectif de réaction de 5 h 15 min.

Figure 1. Broyeur planétaire

Figure 2. Bol de broyage et 8 billes

Suivant cette procédure, CaH_2, TiH_2, MgH_2 et MgH_2 avec 5% massique de vanadium ont été broyés.

D'autres broyages ont été réalisés sur le MgH_2 pendant 16 h et 24 h soit des temps de broyage effectif de 12 h et 18 h avec le même programme de 45 minutes de rotation et 15 minutes de pause.

3.2.2. Caractérisation des hydrures

Les hydrures sont ensuite caractérisés par la taille de leurs particules, leurs raies de diffraction par cristallographie aux rayons X et leur cinétique de désorption et d'absorption de l'hydrogène.

3.2.2.1. Détermination de la taille des particules

La taille des particules est déterminée par différence de densité optique d'une suspension d'hydrure dans l'éthanol absolu. Par exemple, le MgH_2 non soumis au broyage intensif présente une taille moyenne de particules (d(0,5)) de 56 µm (Tableau 31, entrée 1). Après un broyage de 16 h et 24 h, la taille des particules moyennes est de 0,27 et 0,12 µm respectivement (Tableau 31, entrées 2 et 3). La réduction de la taille des particules observée sur le CaH_2 et TiH_2 est du même ordre de grandeur. Le broyage intensif permet de réduire les particules de l'échelle du micromètre à l'échelle du nanomètre.

Tableau 31. Taille moyenne des particules de MgH_2 en fonction du temps de broyage

Entrée	MgH_2	d(0,5) (µm)
1	commercial	56
2	broyé pendant 16 h	0,27
3	broyé pendant 24 h	0,12

3.2.2.2. Cristallographie aux rayons X

Le diffractogramme des hydrures broyés est comparé avec le diffractogramme des hydrures commerciaux et l'absence de métal à l'état élémentaire ou d'oxyde de métal est vérifiée. Il ne sera pas ici présenté tous les diffractogrammes des hydrures préparés. L'hydrure de calcium sera utilisé ici comme exemple. Le diffractogramme de l'hydrure de calcium commercial et l'hydrure de calcium broyé pendant 7 h (Figure 3) présentent tous les deux les raies de diffraction par cristallographie aux rayons X caractéristiques de l'hydrure de calcium. Après broyage, l'intensité des pics de diffraction diminue et la largeur des pics à mi-hauteur augmente (Figure 3) ce qui est attribué à la diminution de la taille des cristallites.[439a]

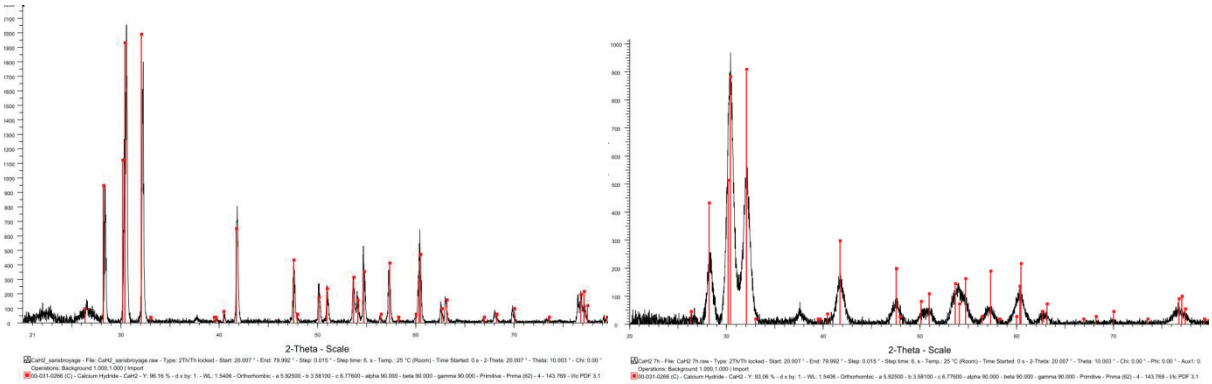


Figure 3. A gauche, diffractogramme de l'hydrure de calcium commercial; à droite diffractogramme de l'hydrure de calcium broyé pendant 7 h

Pour les autres, la nature des hydrures a été confirmée ainsi que l'absence d'oxyde et de métal élémentaire. La diminution de l'intensité des pics de diffraction et l'augmentation de la largeur des pics à mi-hauteur ont également été observées.

3.2.2.3. Cinétique de désorption et d'absorption d'hydrogène

L'efficacité du broyage peut être appréciée par la capacité de l'hydrure à désorber puis à absorber l'hydrogène moléculaire. Par exemple, le MgH_2 broyé pendant 24 h désorbe et absorbe l'hydrogène avec une meilleure cinétique que le MgH_2 broyé pendant 16 h (Figure 4).

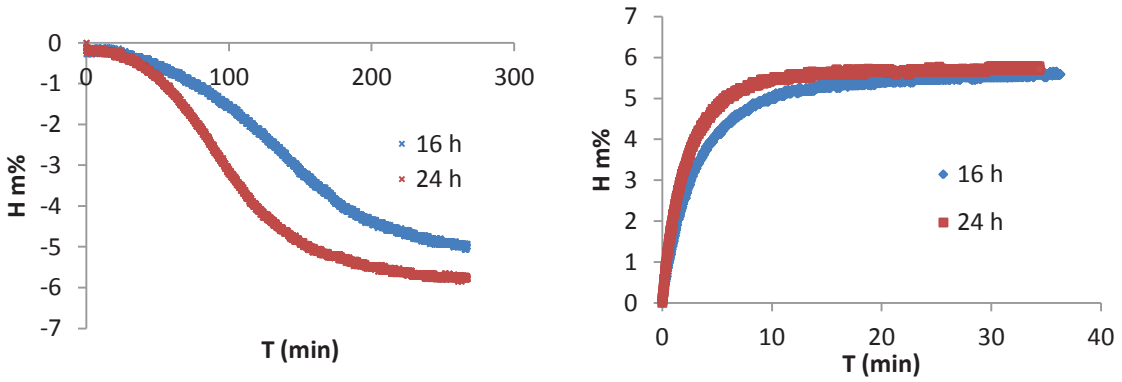


Figure 4. MgH_2 activé pendant différentes durées de broyage. A gauche : cinétique de désorption de l'hydrogène sous 106 KPa d'hydrogène à 310 °C. A droite : cinétique d'absorption de l'hydrogène sous 1 MPa d'hydrogène à 310 °C.

3.3. Evaluation de la réactivité des hydrures broyés en réduction de fonctions organiques

Le pouvoir réducteur des hydrures de calcium, titane et magnésium broyés pendant 7 h a été évalué sur l'acétophénone à température ambiante dans différents solvants (toluène, THF, 2-MeTHF) (Schéma 81). Des essais témoins ont été réalisés avec les hydrures commerciaux non

broyés. Aucune conversion significative n'a été observée en présence des hydrures commerciaux ou des hydrures broyés.

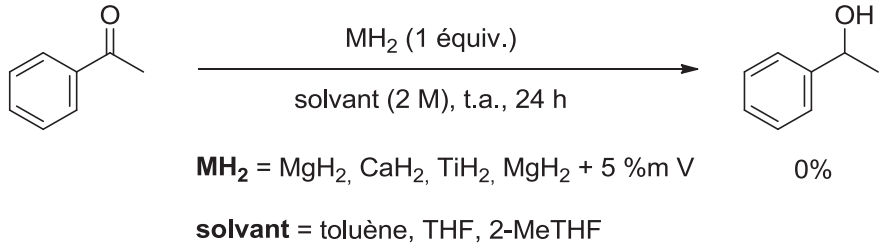


Schéma 81. Réduction de l'acétophénone en présence de différents hydrures activés

Les réactions de l'acétophénone dans le THF en présence de CaH_2, TiH_2, MgH_2 et MgH_2 avec 5% massique de vanadium sous activation ultrasons ont été réalisées sans amélioration significative. Lors de ces réactions, les hydrures ont été manipulés à l'air. La surface de ces hydrures est sensible à l'oxydation par contact avec l'air, ceci peut expliquer la faible réactivité des hydrures dans les premiers essais de réduction de l'acétophénone.

Pour vérifier si la faible réactivité est due à la présence d'air, l'hydrure de magnésium a été transféré dans les ballons sous boite à gants avant d'introduire l'acétophénone et le THF sous atmosphère inerte. L'acétophénone reste inchangée après 42 h à température ambiante et 6 h à 80 °C. L'hypothèse a été émise que l'activation du MgH_2 par broyage (16 h) restait insuffisante.

Afin de vérifier cette hypothèse, le MgH_2 préparé pour le stockage d'hydrogène et activé par broyage intensif fourni par le Laboratoire de Cristallographie du CNRS et le Consortium de Recherche pour l'Emergence de Technologies Avancées de Grenoble a été testé sur la réduction de l'acétophénone dans le THF sur 48 h à température ambiante et 8 h à 60 °C. Les conversions restent insignifiantes (< 5%) même après activation ultrasons.

Afin de s'affranchir des effets de solvant, la réaction de l'acétophénone avec le MgH_2 commercial a été réalisée sans solvant directement dans un bol de broyage avec un programme de 5 minutes de broyage, 10 minutes de pause et une vitesse de 360 tours par minutes et un temps effectif de broyage de 6 h. Aucune conversion en 1-phényléthanol n'est observée.

Ces résultats montrent que la nature du MgH_2 commercial activé par broyage ne présente pas les mêmes propriétés que celui obtenu par réduction de Et_2Mg par $LiAlH_4$.[431] Cette différence de réactivité peut-être expliquée par la présence d'aluminium dans le MgH_2 préparé par cette

voie comme soulignée précédemment.[433] La quantité d'aluminium diffère suivant le ratio de Et_2Mg par rapport à $LiAlH_4$. Même une faible quantité d'aluminium pourrait catalyser la réduction par MgH_2 de cétones.[465a]

3.4. Conclusion

L'activation de MgH_2 par broyage n'est pas suffisante pour permettre à celui-ci de réduire les carbonyles à température ambiante dans le THF. Le CaH_2 et le TiH_2 semblent se comporter de la même façon. D'autres activations additionnelles restent à tester.

4. Activation de l'hydrure de calcium par formation d'eau au cours de la réaction

4.1. Résultats précédents au laboratoire

Parmi les autres modes d'activation de ces hydrures, l'utilisation d'agents séquestrants a été mentionnée. Ainsi au laboratoire, quelques essais ont été réalisés. L'acétophénone a été mise en réaction avec un complexe de cuivre et de la tris(dioxa-3,6-heptyl)amine (TDA). Les résultats obtenus montrent d'une part la formation du produit de réduction attendu et également la formation d'un second produit issu de l'aldolisation-crotonisation de l'acétophénone suivie d'une réduction de la double liaison. Selon les conditions réactionnelles le produit de condensation réduit est le seul (Schéma 82).

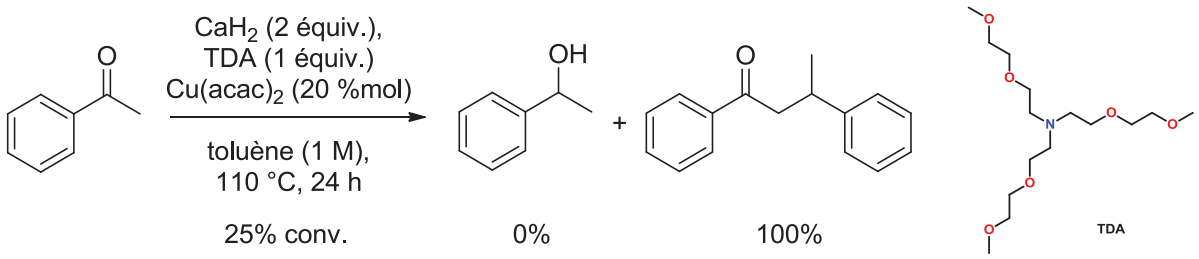


Schéma 82. Alkylation de l'acétophénone par l'hydrure de calcium en présence de catalyseur de cuivre

Ces résultats montrent que l'hydrure de calcium associé à un complexe métallique en présence d'un agent séquestrant permet la réduction de doubles liaisons activées. Cependant les conditions doivent être améliorées notamment en diminuant la quantité de TDA qui apporte un coût supplémentaire à la transformation.

En parallèle de ces travaux, également au laboratoire, Marc Sutter durant sa thèse a développé une voie de synthèse d'anilines par une réaction d'alkylation déshydrogénante.[470] La méthodologie suppose la réaction, dans un premier temps, d'une alkyle amine et d'une cyclohexanone pour former une imine. La présence de palladium sur charbon conduit à des séquences de déshydrogénations permettant la formation de l'aniline (Schéma 83, Eq. 1).

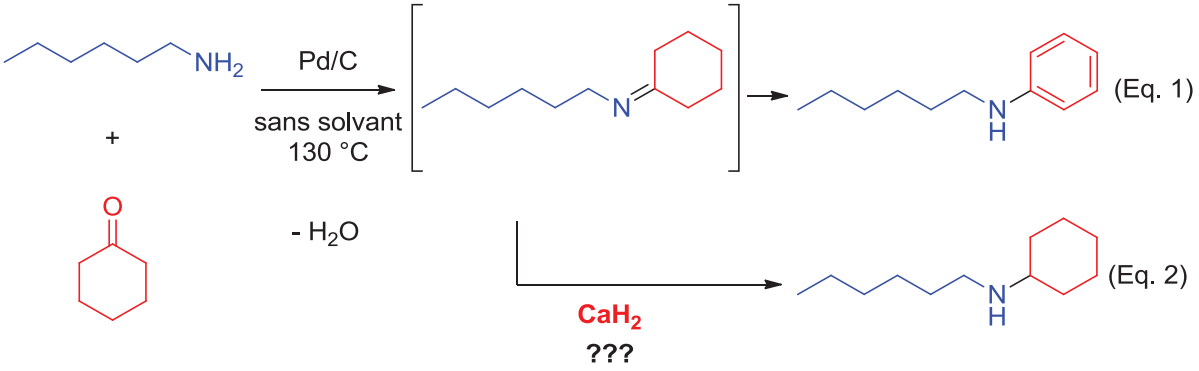


Schéma 83. Synthèse d'aniline monosubstitutée par alkylation déshydrogénative *versus* amination réductrice

Afin d'augmenter la sélectivité vers la formation de ce produit, la transformation est réalisée soit sous atmosphère d'air, l'oxygène réagissant avec l'hydrogène libéré, soit en présence d'octène, qui sera réduit au cours de la réaction. Sous atmosphère d'argon un mélange d'aniline et de produit de réduction est alors observé à hauteur de 1 pour 1.

Sur la base de ces observations, l'utilisation de CaH_2 dans des conditions similaires a semblé prometteuse pour la formation sélective du produit de réduction. Ces conditions permettraient d'effectuer une réaction d'amination réductrice (Schéma 83, Eq. 2).

4.2. Application du CaH_2 à la réaction d'amination réductrice

4.2.1. Introduction

Les amines sont des composés industriels importants utilisés comme solvants, produits pharmaceutiques et agrochimiques, comme matière première pour les résines, additifs dans les textiles, désinfectants, stabilisateur de caoutchouc, inhibiteur de corrosion et dans la fabrication de détergents et de peintures.[471]

[470] M. Sutter, M.-C. Duclos, B. Guicheret, Y. Raoul, E. Métay, M. Lemaire *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2013**, *1*, 1463-1473.
[471] S. Gomez, J. A. Peters, T. Maschmeyer, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1037-1057.

Pour synthétiser différentes amines, le CaH_2 a été utilisé au laboratoire, ainsi après un bref état de l'art, les résultats obtenus seront discutés.

4.2.2. Etat de l'art concernant l'amination réductrice

L'amination réductrice (de carbonyles) ou alkylation réductrice (d'amines) est une réaction en deux étapes (Schéma 84). L'amine attaque le carbonyle et élimine de l'eau pour former une imine ou énamine. Cette dernière est ensuite réduite. Cette procédure est avantageuse par rapport à la réduction d'imine ou énamine aussi bien pour le gain d'étapes et de temps qu'en raison de la faible stabilité de certaines imines.[471,472]

On distinguera l'amination réductrice directe où tous les réactifs sont mis en contact en même temps, de l'amination réductrice indirecte où l'imine ou énamine est préformée *in situ* avant réduction mais n'est pas isolée. Dans le cas de l'amination réductrice directe, le choix du réducteur est important pour atteindre une bonne sélectivité pour la réduction de l'imine vis-à-vis du carbonyle de départ.

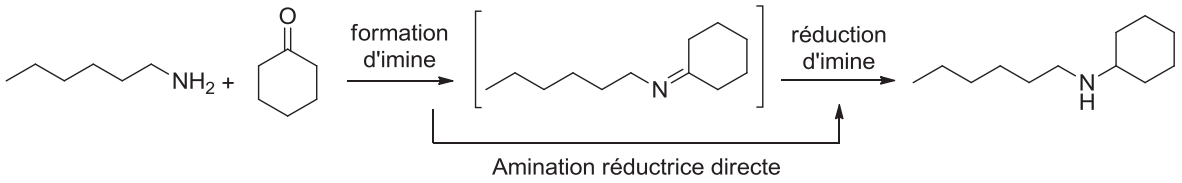


Schéma 84. Schéma de principe de l'amination réductrice

L'alkylation successive de l'amine de départ peut conduire à un mélange d'amines. Dans le cas de l'ammoniac, un mélange d'amine primaire, secondaire et tertiaire peut être obtenu. La réduction du carbonyle de départ en alcool est également possible ainsi que l'alcane par hydrogénolyse de l'alcool ou de l'amine. Des produits de condensation aldolique ont également été observés majoritairement sur les aldéhydes aliphatiques.

L'amination réductrice directe peut-être réalisée par réduction[472,473] par l'acide formique, les hydrures de bores,[474,475] l'hydrogénation catalytique,[471,476] le transfert d'hydrogène catalytique

[472] R. P. Tripathi, S. S. Verma, J. Pandey, V. K. Tiwari, *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 1093-1115.
[473] V. A. Tarasevich, N. G. Kozlov, *Russ. Chem. Rev.* **1999**, *68*, 55-72.
[474] A. F. Abdel-Magid, S. J. Mehrman, *Org. Proc. Res. Dev.* **2006**, *10*, 971-1031.
[475] R. O. Hutchins in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 8* (Eds.: B. N. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, New York, **1991**, p. 47.
[476] K. S. Hayes, *Appl. Catal., A* **2001**, *221*, 187-195.

ou par autotransfert d'hydrogène. Elle a également été dévelopée de manière énantiosélective.[180,477,478,479]

4.2.2.1. Amination réductrice par l'acide formique

La réaction de Leuckart a été rapportée en 1885.[480] C'est l'amination réductrice du carbonyle par le formiate d'ammonium ou l'association de l'acide formique et du formamide. L'amine primaire est obtenue après hydrolyse acide du formyle. La réaction peut-être chimiosélective par exemple sur les nitro aromatiques (Schéma 85). Les facteurs limitant de cette réaction sont la température (supérieure à 180 °C) et la formation de formyle qu'il faut hydrolyser en milieu acide.[481]

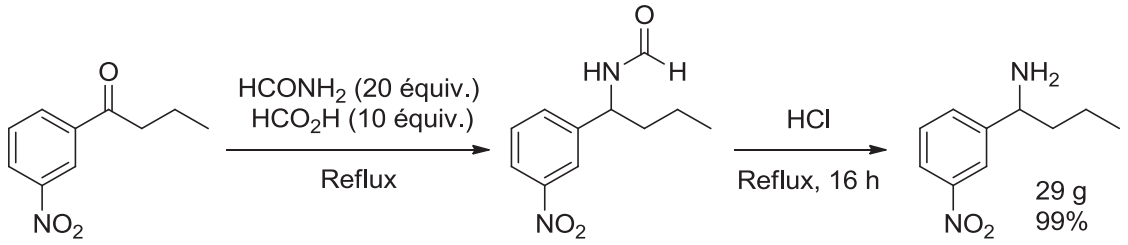


Schéma 85. Réaction de Leuckart avec le formamide et l'acide formique

La réaction d'Eschweiler-Clarke est dérivée de la réaction de Leuckart.[482] Par l'action de formaldéhyde et d'acide formique, les amines sont méthylées.

4.2.2.2. Amination réductrice par les hydrures

Les différents hydrures de bore sont des réducteurs de choix pour l'amination réductrice sans risque de réduction des carbonyles.[474,475] Les hydrures les plus utilisés et leurs limitations seront abordés.

$NaBH_3CN$

En 1971, Borch rapporte l'emploi de $NaBH_3CN$ comme réducteur pour une réaction d'amination réductrice.[483] A un pH neutre ou légèrement acide le $NaBH_3CN$ réduit les

---

[477] S. G. Ouellet, A. M. Walji, D. W. C. Macmillan, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1327-1339.

[478] a) V. I. Tararov, A. Börner, *Synlett* **2005**, 203-211; b) T. C. Nugent, M. El-Shazly, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 753-819.

[479] M. Klussmann, *Ang. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7124-7125.

[480] R. Leuckart, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 2341-2344.

[481] J. Dalmolen, M. van der Sluis, J. W. Nieuwenhuijzen, A. Meetsma, B. de Lange, B. Kaptein, R. M. Kellogg, Q. B. Broxterman, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1544-1557.

[482] a) W. Eschweiler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 880-882; b) H. T. Clarke, H. B. Gillespie, S. Z. Weisshaus, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 4571-4587.

iminiums plus rapidement que les cétones, aldéhydes et autres fonctions. Cette méthode est très utilisée.[475] Sa limitation principale est la toxicité du $NaBH_3CN$ et de ses sous-produits (HCN et CN^-).

$NaBH(OAc)_3$

Le $NaBH(OAc)_3$ est très utilisé en synthèse académique ainsi que lors de procédés industriels.[474,484,485] La réaction est sélective. Les doubles liaisons, nitro, esters et acétals ne sont pas réduits.[484c] Un exemple d'application à l'échelle du kilogramme est la synthèse d'une cible potentielle pour le traitement des maladies du système nerveux central **35**. **35** a été obtenu par amination réductrice de la cyclobutanone avec la pipéridine et le NaBH(*tert*-$BuCO_2)_3$ dans le toluène à 0 °C pendant 16 h avec 99% de rendement (Schéma 86). Avec le $NaBH_3CN$, le carbonyle de départ est réduit à hauteur de 40%.

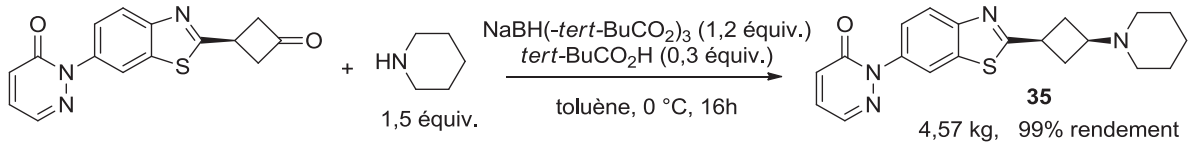


Schéma 86. Amination réductrice avec le NaBH(*t*$BuCO_2)_3$ à l'échelle du kilogramme

La limitation principale du $NaBH(OAc)_3$ est sa réactivité avec l'eau et le méthanol. Ces solvants sont généralement évités.

Amine borane

Le complexe pyridine-borane a été proposé comme alternative au $NaBH_3CN$.[486] Néanmoins ce réactif a été rapporté comme instable à la chaleur et se décomposant violemment. L'α-picoline-borane a été proposé comme substitut.[487] La réaction peut être réalisée dans le méthanol ou l'eau sur des substrats hydrophobes. Il est préféré au $NaBH(OAc)_3$ pour les réactions dans le méthanol par exemple pour l'amination réductrice d'un peptide lors de la synthèse de ASP9726, un candidat pour le traitement de la candidose systémique et de l'aspergillose.[488]

---

[483] R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897-2904.

[484] a) G. W. Gribble, P. D. Lord, J. Skotnicki, S. E. Dietz, J. T. Eaton, J. L. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7812-7814; b) A. F. Abdel-Magid, C. A. Mayanoff, Kenneth G. Carson, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5595-5598; c) Ahmed F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849-3862.

[485] E. R. Burkhardt, K. Matos, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2617-2650.

[486] M. D. Bomann, I. C. Guch, M. DiMare, *J. Org. Chem.* **1996**, *60*, 5995-5996.

[487] S. Sato, T. Sakamoto, E. Miyazawa, Y. Kikugawa, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7899-7906.

[488] S. Yoshida, J. Hayashida, Y. Morinaga, S. Mizobata, A. Okada, K. Kawai, S. Tanoue, T. Nakata, M. Kitayama, A. Ohigashi, M. Matsuura, T. Takahashi, S. Ieda, M. Okada, dx.doi.org/10.1021/op500078y.

Récemment, la substitution des solvants les plus utilisés en amination réductrice (dichlorométhane, 1,2-dichloroéthane et le DMF) par des solvants plus respectueux de l'environnement, de la santé et de la sécurité a été étudiée.[13]

En conclusion, les hydrures de bore bien qu'efficaces et chimiosélectifs sont soit toxiques ($NaBH_3(CN)$), soit explosifs (pyridine borane), stockés au frais (amine borane) et hautement réactif à l'eau et à l'air. Leur utilisation nécessite des solvants toxiques ou hydrosolubles.

4.2.2.3. Amination réductrice par hydrogénation catalytique

L'hydrogène moléculaire est largement utilisé pour l'amination réductrice en présence de catalyseurs hétérogènes ou homogènes y compris de manière énantiosélective.

Amination réductrice par hydrogénation catalytique hétérogène

L'amination réductrice par l'hydrogène moléculaire et un catalyseur hétérogène a été étudié[471] et utilisé à grande échelle pour la synthèse d'amines simples (>1000 tonnes/an)[476] et de produits pharmaceutiques.[489]

Le palladium est un bon catalyseur pour l'amination réductrice. Il a été utilisé au laboratoire pour l'amination réductrice de dérivés aminés peu nucléophiles comme les amides et les urées avec un excès de carbonyles et un desséchant.[490] Le palladium est peu sélectif réduisant alcènes, alcynes, nitro,[491] halogénures[492] et groupements benzyles.[493]

Le ruthénium est capable de réduire les carbonyles aromatiques et aliphatiques.[494] Le platine permet d'éviter la déhalogénation[495] et la débenzylation.[496] Le nickel, le cobalt, le cuivre, le fer et le rhodium ont été utilisés pour l'amination réductrice.[471] L'amination réductrice peut également être réalisée à partir de nitriles et d'amines[497] ou de nitro et de carbonyles.[496,498]

---

[489] M. O. Frederick, S. A. Frank, J. T. Vicenzi, M. E. LeTourneau, K. Derek Berglund, A. W. Edward, C. A. Alt, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 546-551.

[490] a) F. Fache, L. Jacquot, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3313-3314; b) T. Mohy El Dine, S. Chapron, M.-C. Duclos, N. Duguet, F. Popowycz, M. Lemaire, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5445-5454.

[491] G. S. Vanier, *Synlett* **2007**, 131-135.

[492] N. Levi, R. Neumann, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1915-1918.

[493] H.-U. Blaser, C. Malan, B. Pugin, F. Spindler, H. Steiner, M. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103-151.

[494] T. Ikenaga, K. Matsushita, J. Shinozawa, S. Yada, Y. Takagi, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2105-2109.

[495] M. Freifelder, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3875-3877.

[496] L. Hu, X. Cao, D. Ge, H. Hong, Z. Guo, L. Chen, X. Sun, J. Tang, J. Zheng, J. Lu, H. Gu, *Chem. – Eur. J.* **2011**, *17*, 14283-14287.

[497] a) T. Ikawa, Y. Fujita, T. Mizusaki, S. Betsuin, H. Takamatsu, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 293-304; b) S. K. Sharma, J. Lynch, A. M. Sobolewska, P. Plucinski, R. J. Watson, J. M. J. Williams, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 85-88.

En conclusion, l'amination réductrice par l'hydrogène moléculaire et un catalyseur hétérogène est efficace, peu chimiosélective et hautement dépendante des conditions réactionnelles.

Amination réductrice par hydrogénation catalytique homogène

En 2000, les premiers complexes organométalliques efficaces pour l'amination réductrice de carbonyles par des amines primaires et secondaires ont été rapportés avec des complexes de rhodium.[499] Un complexe de rhodium soluble dans l'eau a permis l'amination réductrice d'aldéhydes aromatiques et d'ammoniac.[500]

Des complexes de rhodium, de palladium, d'iridium et de ruthénium ont également été utilisés en amination réductrice énantiosélective.[109,478] Des complexes d'iridium en présence d'un ligand DPEN monosulfaté et d'un contre ion phosphate porté par un BINOL (anion TRIP) ont été rapportés pour donner d'excellents rendements et excès énantiomériques en amination réductrice par l'aniline d'une large gamme de carbonyles (Schéma 87).[501] Les nitriles, nitro, halogénures, alcènes et cyclopropanes ne sont pas réduits dans ces conditions.

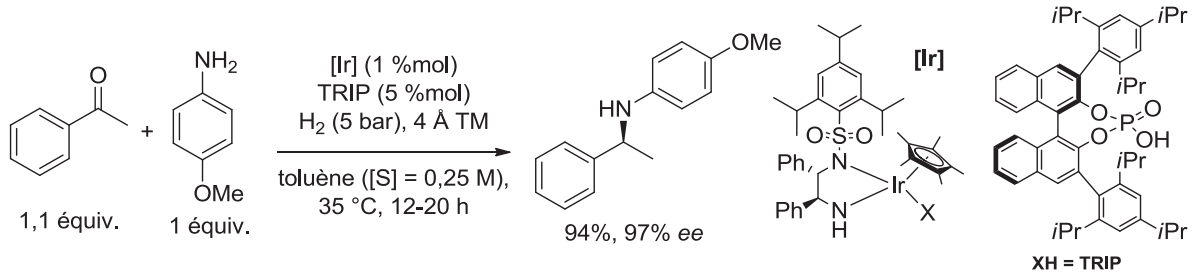


Schéma 87. Amination réductrice en présence de complexe d'iridium

L'amination réductrice énantiosélective du méthyl 4-méthoxyacétoacétate par l'acétate d'ammonium catalysée par un complexe de ruthénium a été réalisé à l'échelle de la centaine de grammes (Schéma 88).[502] Le sel est obtenu avec 85% de chimiosélectivité et 98% *ee* avant recristallisation.

---

[498] a) W. S. Emerson, H. W. Mohrman, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 69-70; b) W. S. Emerson, C. A. Uraneck, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 749-751; c) Y. Yamane, X. Liu, A. Hamasaki, T. Ishida, M. Haruta, T. Yokoyama, M. Tokunaga, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5162-5165.

[499] V. I. Tararov, R. Kadyrov, T. H. Riermeier, A. Börner, *Chem. Commun.* **2000**, 1867-1868.

[500] T. Gross, A. M. Seayad, M. Ahmad, M. Beller, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2055-2058.

[501] C. Li, B. Villa-Marcos, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6967-6969.

[502] P. Mattei, G. Moine, K. Püntener, R. Schmid, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 353-359.

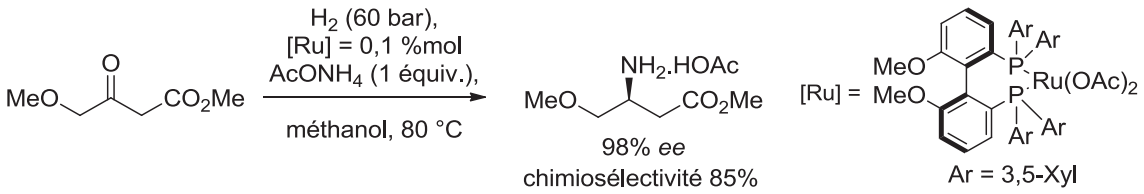


Schéma 88. Amination réductrice énantiosélective utilisant un catalyseur de ruthénium

L'amination réductrice en présence de métaux peu onéreux tels que le cuivre[503] et le fer[504] ont été développés. La première hydrogénation au fer a été réalisée par un catalyseur soluble dans l'eau. La réaction entre les carbonyles aliphatiques, aromatiques et hétérocycliques avec des amines aliphatiques et aromatiques est efficace avec moins de 10% de réduction du carbonyle de départ en alcool.[504a] La chimiosélectivité est bonne avec l'absence de réduction de nitrile, chlorure et N-benzyl. D'autres complexes de fer ont été rapportés pour l'amination réductrice de citronellal avec de bons rendements et une tolérance pour les doubles liaisons.[504d]

Globalement, l'amination réductrice des carbonyles α,β-insaturés n'est pas décrite. La formation d'alcools reste un sous-produit important.

4.2.2.4. Amination réductrice par transfert d'hydrogène catalytique

L'isopropanol bien que très utilisé en réduction de cétones a été peu décrit pour l'amination réductrice.[505] En revanche, les dérivés de l'acide formique ont été employés.

Amination réductrice par transfert d'hydrogène et catalyse hétérogène

En catalyse hétérogène, seul le palladium a été utilisé en présence de formiate de potassium[506] ou d'acide formique et d'une base pour l'amination réductrice de carbonyles avec des amines primaires ou secondaires.[507] En présence de formiate d'ammonium et de cétones aliphatiques, la réduction procède jusqu'à l'amine primaire avec une bonne chimiosélectivité et

---

[503] S. Werkmeister, K. Junge, M. Beller, *Green Chem.* **2012**, *14*, 2371-2374.

[504] a) M. D. Bhor, M. J. Bhanushali, N. S. Nandurkar, B. M. Bhanage, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 965-969; b) S. Fleischer, S. Zhou, K. Junge, M. Beller, *Chem. – Asian J.* **2011**, *6*, 2240-2245; c) A. Pagnoux-Ozherelyeva, N. Pannetier, M. Diagne Mbaye, S. Gaillard, J.-L. Renaud, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4976-4980; d) S. Moulin, H. Dentel, A. Pagnoux-Ozherelyeva, S. Gaillard, A. Poater, L. Cavallo, J.-F. Lohier, J.-L. Renaud, *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 17881-17890.

[505] F. Alonso, P. Riente, M. Yus, *Synlett* **2008**, 1289-1292.

[506] B. Basu, S. Jha, Md. M. H. Bhuiyan, P. Das, *Synlett* **2003**, 555-557.

[507] E. E. Drinkel, R. R. Campedelli, A. M. Manfredi, H. D. Fiedler, F. Nome, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2574-2579.

stéréosélectivité à température ambiante dans un mélange méthanol / eau (Schéma 89).[508a] La réaction a été étendue aux amines secondaires par ajout d'une autre amine.[508b,509]

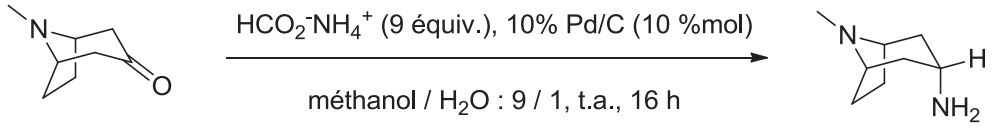


Schéma 89. Amination réductrice par le formiate l'ammonium en présence de Pd/C

Amination réductrice par transfert d'hydrogène et catalyse homogène

L'amination réductrice a été développée pour la synthèse d'amines primaires, secondaires ou tertiaires à partir de carbonyles aromatiques et aliphatiques avec de bons rendements et une bonne chimiosélectivité en présence de catalyseurs d'iridium[510] et de rhodium.[511]

Le [((*R*)-Tol-BINAP)-$RuCl_2$] catalyse la réduction énantiosélective de cétones aromatiques par le formiate d'ammonium en amines primaires avec des excès jusqu'à 95% *ee*.[512] Un excès d'ammoniaque est nécessaire. Un mélange d'amine primaire et de formyl d'amine est observé avant hydrolyse. Les cétones aliphatiques sont converties avec de faibles excès énantiomériques.

4.2.2.5. Amination réductrice par les hydrosilanes et hydrosiloxanes

Amination réductrice par les hydrosilanes

Le chlorure de dibutylétain catalyse l'amination réductrice par $PhSiH_3$ de carbonyles en amines secondaires et tertiaires avec de bons rendements et chimiosélectivités.[513] Les complexes de rhénium,[514] bismuth,[515] et iridium[516] sont limités à l'amination réductrice d'aldéhydes.

---

[508] a) M. Allegretti, V. Berdini, M. Candida Cesta, R. Curti, L. Nicolini, A. Topai, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4257-4259; b) V. Berdini, M. C. Cesta, R. Curti, G. D'Anniballe, N. Di Bello, G. Nano, L. Nicolini, A. Topai, M. Allegretti, *Tetrahedron* **2002**, 5669-5674.

[509] E. Byun, B. Hong, K. A. De Castro, M. Lim, H. Rhee, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9815-9817.

[510] a) C. Wang, A. Pettman, J. Bacsa, J. Xiao, Angew. *Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 7548-7552; b) Q. Lei, Y. Wei, D. Talwar, C. Wang, Dong Xue, J. Xiao, *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 4021-4029; c) D. Talwar, N. P. Salguero, C. M. Robertson, J. Xiao, *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 245-252.

[511] M. Kitamura, D. Lee, S. Hayashi, S. Tanaka, M. Yoshimura, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8685-8687.

[512] R. Kadyrov, T. H. Riermeier, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5472-5474.

[513] R. Apodaca, W. Xiao, *Org. Lett.* **2001,** *3*, 1745-1748.

[514] J. R. Bernardo, S. C.A. Sousa, P. R. Florindo, M. Wolff, B. Machura, A. C. Fernandes, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9145-9154.

[515] T. Matsumura, M. Nakada, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1829-1834.

[516] T. Mizuta, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2005***, 70*, 2195-2199.

Une version énantiosélective organocatalysée a été développée avec le trichlorosilane. L'acétophénone et la *p*-méthoxyaniline sont converties en amine correspondante avec 71% de conversion et 84% d'excès énantiomérique (Schéma 90).[517] Les cétones aliphatiques sont faiblement converties avec une faible induction.

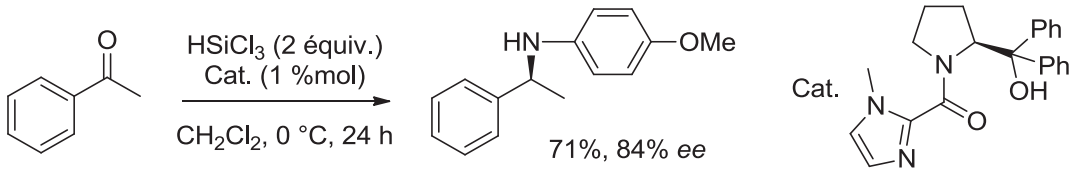


Schéma 90. Amination réductrice énantiosélective organocatalysée par le trichlorosilane

Amination réductrice par les hydrosiloxanes

Le PMHS a été rapporté pour l'amination réductrice en présence de TFA.[518] La réaction est peu sélective et limitée aux aldéhydes. Le Ti(O-*i*-Pr)$_4$, en quantité stœchiométrique, est un activateur efficace du PMHS pour l'amination réductrice.[519] Il permet la synthèse d'amines secondaires et tertiaires à partir de carbonyles encombrés.

L'amination réductrice catalysée par un complexe d'iridium,[516] de zinc,[520a] de fer[520b] ou par un palladium supporté[521] a également été rapportée et est limitée aux aldéhydes. En présence de 2 %mol d'$AlCl_3$, la réaction est générale et chimiosélective (Schéma 91).[522]

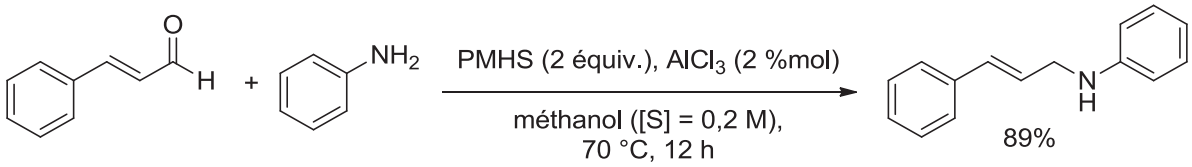


Schéma 91. Amination réductrice par le PMHS catalysée au chlorure d'aluminium

Le TMDS a été récemment utilisé pour l'amination réductrice d'aldéhydes en présence d'un complexe de nickel.[523]

---

[517] F.-M. Gautier, S. Jones, X. Li, S. J. Martin, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7860-7868.
[518] J. P. Patel, A.-H. Li, H. Dong, V. L. Korlipara, M. J. Mulvihill, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5975-5977.
[519] S. Chandrasekhar, Ch. Raji Reddy, M. Ahmed, *Synlett* **2000**, 1655-1657.
[520] a) S. Enthaler, *Catal. Lett.* **2011**, *141*, 55-61; b) H. Jaafar, H. Li, L. C. M. Castro, J. Zheng, T. Roisnel, V. Dorcet, J.-B. Sortais, C. Darcel, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 3546-3550.
[521] R. Cano, M. Yus, D. J. Ramón, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8079-8085.
[522] V. Kumar, S. Sharma, U. Sharma, B. Singh, N. Kumar, *Green Chem.* **2012**, *14*, 3410-3414.
[523] J. Zheng, T. Roisnel, C. Darcel, J.-B. Sortais, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2861-2864.

Bien que chimiosélectives les méthodes restent peu générales. L'amination réductrice en amine primaire n'a pas été rapportée. L'amination réductrice énantiosélective a été peu décrite et est limitée aux cétones aromatiques.

4.2.2.6. Amination réductrice par autotransfert d'hydrogène

L'amination réductrice entre un alcool et une amine par autotransfert d'hydrogène a été développée avec différents métaux tels que l'iridium, le nickel, le platine, le palladium et le ruthénium. Une avancée majeure a été faite par le développement d'une version asymétrique applicable aux cétones aromatiques et aliphatiques avec d'excellents rendements et excès énantiomériques (Schéma 92).[524] La réduction semble en revanche être limitée aux anilines.

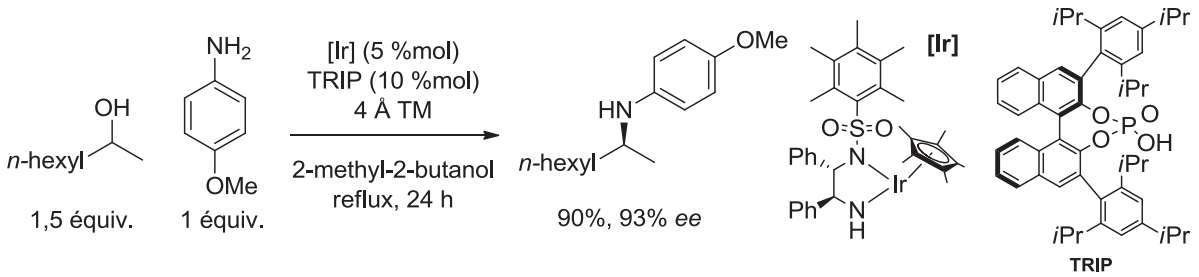


Schéma 92. Amination réductrice énantiosélective par autotransfert

La limitation principale de ces méthodes est la température importante.

4.2.2.7. Conclusion

Différents outils sont disponibles pour effectuer des réactions d'amination réductrice. Ils présentent tous des avantages et des inconvénients.

La réaction de Leuckart bien que chimiosélective nécessite une température élevée (180 °C) ainsi qu'une hydrolyse acide du formyle formé. Ces conditions acides limitent son application aux substrats sensibles à l'acide.

Les hydrures de bores bien que sélectifs posent des problèmes de santé et de sécurité.

Les réductions par hydrogénation et transfert d'hydrogène ont été bien développées. En présence d'un catalyseur hétérogène, des problèmes de sélectivités persistent. Un sous-produit important résulte de la réduction du carbonyle de départ. Des conditions efficaces pour la synthèse d'amines secondaires et tertiaires ont été développées y compris de manière

[524] Y. Zhang, C.-S. Lim, D. S. Boon Sim, H.-J. Pan, Y. Zhao, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 1399-1403.

énantiosélective en présence d'un catalyseur homogène. La synthèse d'amine primaire reste délicate et substrat dépendant.

Les silanes et hydrosiloxanes ont été peu utilisés en amination réductrice. Bien que la chimiosélectivité soit excellente, les conditions développées restent substrats dépendants.

De manière générale, la synthèse énantiosélective d'amines primaires reste un défit de même que l'amination réductrice chimiosélective de carbonyles α,β-insaturés.

4.2.3. Résultats et discussion

4.2.3.1. Etude préliminaire

Afin de valider les hypothèses émises (page 161) la cyclohexanone, un léger excès d'hexylamine (1,1 équiv.) en présence de palladium sur charbon (4 %mol) et d'hydrure de calcium (1,1 équiv.) ont été chauffés à 130 °C en tube scellé (Schéma 93). L'utilisation d'un tube scellé a été choisie pour éviter la dissipation de l'hydrogène formé.

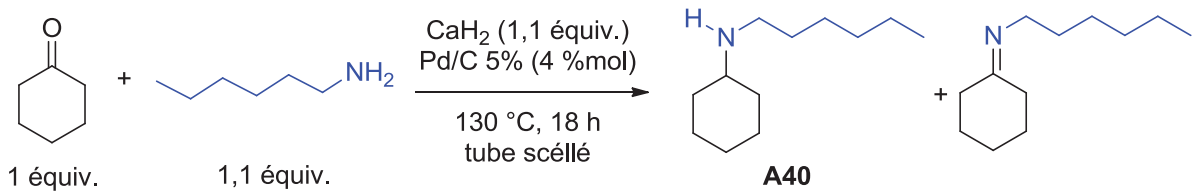


Schéma 93. Amination réductrice de la cyclohexanone avec l'hexylamine en présence de CaH_2 et de palladium sur charbon à 130 °C

Ces conditions ont permis une conversion totale de la cyclohexanone ainsi que l'observation de l'amine désirée **A40** avec 29% (ratio d'aire par CPG). L'imine intermédiaire n'a pas été complètement réduite (16%). D'autres produits (55%) ont été observés et attribués par CPG/SM. La dihexylamine et trihexylamine résultent de la condensation de l'hexylamine sur elle-même. La cyclohexyldihexylamine a été aussi obtenue par condensation de la cyclohexylamine sur l'hexylamine. Des produits de condensation aldolique semblent également avoir été formés (Figure 5).

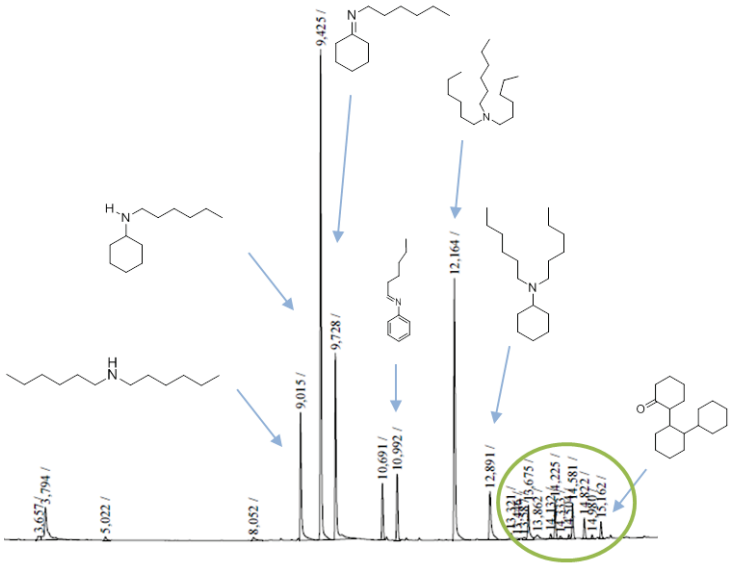


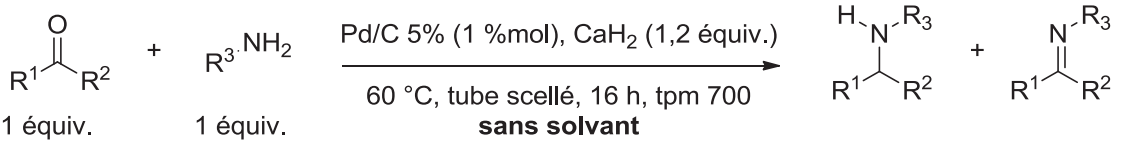
Figure 5. Chromatogramme CPG de la réaction de l'hexylamine avec la cyclohexanone en présence de Pd/C à 130 °C sans solvant

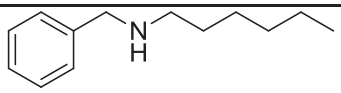
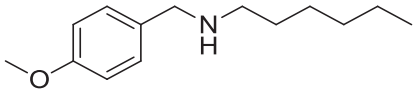
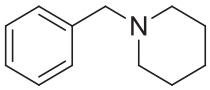
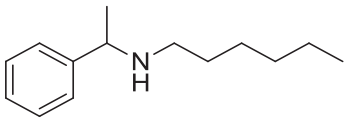
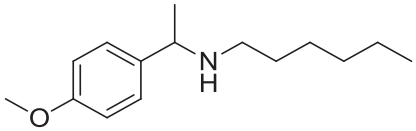
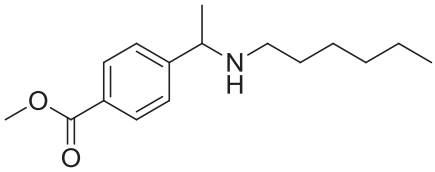
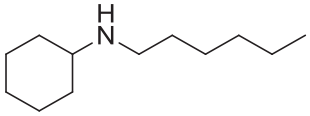
Une diminution de la quantité de catalyseur de 4 à 1 %mol a permis la suppression des produits de haut poids moléculaire (Figure 5, cercle vert). En revanche, ce n'est que la baisse de la température de 130 à 60 °C qui a permis l'élimination des sous-produits.

Les conditions suivantes ont été sélectionnées pour évaluer l'étendue de la réaction : cyclohexanone (1 équiv.), hexylamine (1 équiv.) en présence de palladium sur charbon (1 %mol) et d'hydrure de calcium (1,2 équiv.) à 60 °C pendant 16 h.

La réaction entre le benzaldéhyde et l'hexylamine permet l'obtention de l'amine correspondante **A41** avec 77% de rendement isolé (Tableau 32, entrée 1). L'analyse du brut réactionnel montre la formation de toluène à hauteur de 9% ainsi qu'une réduction incomplète de l'imine intermédiaire (8%). L'anisaldéhyde en présence d'hexylamine conduit avec 73% de rendement à l'amine **A42** (Tableau 32, entrée 2). Une amine secondaire peut également être condensée puisque la pipéridine réagit efficacement avec le benzaldéhyde (72% Rdt CPG) (Tableau 32, entrées 1 et 3).

Tableau 32. Amination réductrice sans solvant sur différents substrats



Entrée	Produit		Rendement CPG (%)[1] amine	imine	autres	Rendement isolé (%)
1		**A41**	72	8	toluène : 9	77
2		**A42**	72	4	/	73
3		**A43**	72	/	/	/
4		**A44**	76	2	/	74
5		**A45**	66	0	/	75
6[2]		**A46**	92	2	cétone : 1 alcool : 3	81
7		**A40**	87	0	/	68

[1] Rendements CPG déterminés par utilisation de dodécane comme étalon interne; [2] Utilisation de toluène (2 M) comme solvant.

Des cétones ont ensuite été mises en réaction. L'acétophénone donne des rendements comparables au benzaldéhyde avec respectivement 74 et 77% (Tableau 32, entrées 1 et 4). Un groupement électroattracteur sur l'acétophénone, ici un ester, améliore le rendement à 81% contre 74% pour l'acétophénone (Tableau 32, entrées 4 et 6). La réaction du 4-acétylbenzoate de méthyle a nécessité l'utilisation de toluène comme solvant à hauteur de (2 M) pour solubiliser le produit de départ. En absence de solvant, l'agitation est difficile. La réaction est efficace également en présence de cétone aliphatique. La cyclohexanone est convertie avec 68% de rendement isolé en **A40** (Tableau 32, entrée 7).

Des limitations dans ces conditions ont été observées. La réaction de l'acétophénone avec une amine plus encombrée comme la pipéridine ou une amine peu nucléophile telle que l'aminobenzoate de méthyle est difficile avec seulement 11 et 0% de rendement respectivement en amines correspondantes (Schéma 94). L'amination réductrice entre la *p*-chloroacétophénone et la *n*-hexylamine ne conduit pas à l'amine attendue mais à des produits de déhalogénation : acétophénone, imine et produit d'amination réductrice de l'acétophénone avec la *n*-hexylamine (Schéma 94).

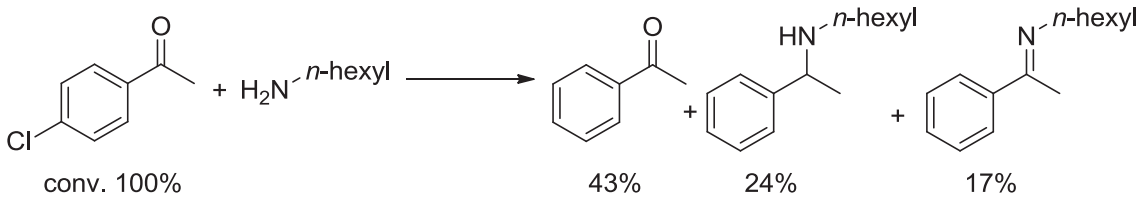


Schéma 94. Limitations de l'amination réductrice avec le CaH_2 et le Pd/C sans solvant

L'amination réductrice, dans ces conditions, est sensible à la densité électronique de l'amine et du carbonyle ainsi qu'à l'encombrement stérique. L'utilisation du palladium entraine des problèmes de sélectivité notamment de la déhalogénation.

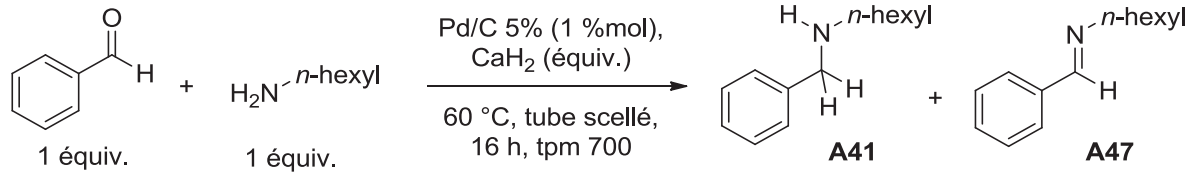
4.2.3.2. Amination réductrice des carbonyles peu encombrés

Optimisation

Après cette preuve de concept et afin d'étendre la réaction à d'autres substrats, les paramètres de la réaction ont été étudiés sur l'amination réductrice du benzaldéhyde avec l'hexylamine. L'amination réductrice du benzaldéhyde avec l'hexylamine en présence d'hydrure de calcium (1,2 équiv.), Pd/C (1 %mol), 60 °C, 16 h mène à la réduction incomplète de l'imine formée (8%) et à la formation de toluène (9%) (Tableau 33, entrée 1).

L'influence de la quantité de CaH_2 sur la réaction a été étudiée (Tableau 33). L'amination réductrice du benzaldéhyde avec l'hexylamine avec 1,5 ou 0,6 équivalents de CaH_2 permet la formation de 72% de **A41** dans les deux cas. En présence de 1,5 équivalents de CaH_2, la quantité d'imine restante est de 8% contre 5% avec 0,6 équivalent de CaH_2. Un excès de CaH_2 ne permet pas une meilleure réduction de l'imine.

Tableau 33. Influence de la quantité de CaH_2

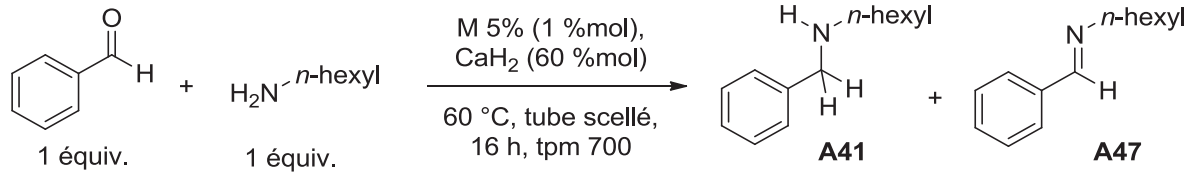


Entrée	CaH_2 (équiv.)	Taux de transformation CPG (%)[1]		
		amine **A41**	imine **A47**	toluène
1	1,5	72	8	9
2	0,6	72	5	5

[1] Taux de transformation CPG déterminés par utilisation de dodécane comme étalon interne.

Afin de réduire la formation de toluène, l'influence du catalyseur et du support ont été évalués avec 0,6 équivalent de CaH_2, le métal (1 %mol), à 60 °C pendant 16 h (Tableau 34). Le taux de transformation en amine **A41** est comparable quel que soit le support du palladium (Tableau 34, entrées 1-3). La formation de toluène est significativement plus importante en présence de silice qu'en présence de charbon ou d'alumine avec un taux de transformation de 10% contre 5% et 5% respectivement.

Tableau 34. Influence du catalyseur sur l'amination réductrice entre le benzaldéhyde et l'hexylamine



Entrée	Métal	Taux de transformation CPG (%)[1]			
		amine **A41**	imine **A47**	toluène	alcool benzylique
1	Pd/C	71	5	5	0
2	Pd/SiO_2	71	5	10	0
3	Pd/Al_2O_3	76	6	5	0
4	Ru/C	5	80	0	2
5	Pt/C	73	4	2	0
6	Pt/SiO_2	79	3	2	1

[1] Taux de transformation CPG déterminés par utilisation de dodécane comme étalon interne.

Le ruthénium sur charbon dans ces conditions catalyse faiblement la réduction de l'imine formée avec 5% de taux de transformation en amine **A41** (Tableau 34, entrée 4). Le platine sur charbon se comporte de manière comparable au palladium sur charbon avec un taux de

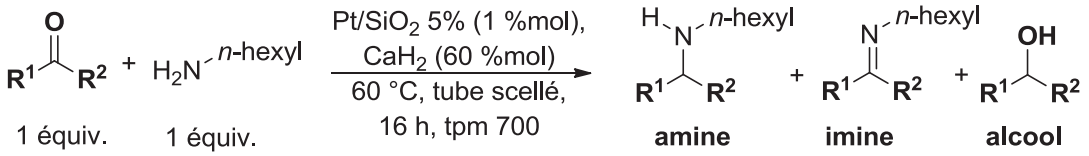
transformation de 73% en amine **A41** et seulement 2% en toluène (Tableau 34, entrées 1 et 5). Le platine sur charbon et le platine sur silice donnent des résultats comparables avec des taux de transformation en toluène de 2%. Le taux de conversion en **A41** est supérieur avec le platine sur silice avec 79% de taux transformation contre 73% avec le charbon (Tableau 34, entrées 5 et 6). L'utilisation de platine permet de diminuer la formation de toluène.

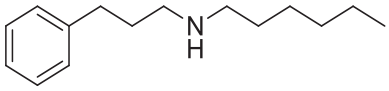
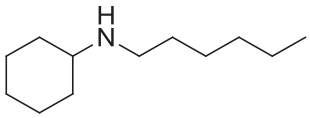
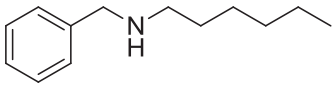
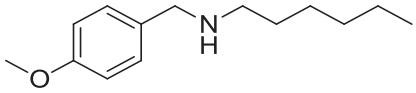
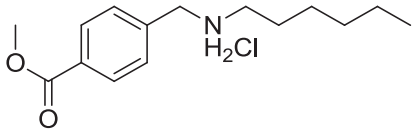
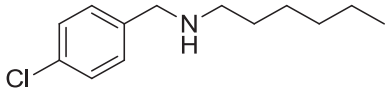
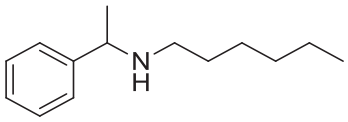
Les conditions retenues sont le carbonyle et l'amine en conditions stœchiométriques en présence de Pt/SiO_2 (1 %mol), CaH_2 (60 %mol), 60 °C, 16 h, en tube scellé.

Exemplification

Ces conditions ont été appliquées à différents carbonyles en présence d'hexylamine (Tableau 35). Les carbonyles aliphatiques sont convertis en amines correspondantes avec de bons rendements 72% et 74% respectivement pour le 3-phényl-propionaldéhyde et la cyclohexanone (Tableau 35, entrées 1 et 2). L'imine intermédiaire et la formation de sous-produits ne sont pas observées. Les benzaldéhydes substitués en *para* donnent de bons rendements de 66 à 86% (Tableau 35, entrées 3-6). Les éthers et esters ne sont pas réduits (Tableau 35, entrées 4 et 5). Les chlorures sont partiellement réduits à hauteur de 10% (Tableau 35, entrée 6). Le *p*-chlorobenzaldéhyde et le *p*-formylbenzoate de méthyle sont des solides, le toluène a été additionné comme solvant afin de permettre une agitation de la réaction (Tableau 35, entrées 4 et 5). La réaction de l'acétophénone avec l'hexylamine présente un taux de conversion de 45% avec 20% d'imine, 4% d'acétophénone de départ et 21% de 1-phényléthanol (Tableau 35, entrée 7). La réaction menée à 60 °C en présence de toluène ([S] = 2 M) conduit à un taux de conversion de 63% en amine et une diminution d'imine et 1-phényléthanol à 11% (Tableau 35, entrée 8). C'est une amélioration cependant cela reste inférieur aux 74% de taux de conversion obtenus avec le palladium sur charbon à 60 °C sans toluène.

Tableau 35. Amination réductrice de différents carbonyles avec l'hexylamine



Entrée	Produit (A)		Taux de transformation CPG (%)[1] amine	imine	autres	Rdt isolé (%)
1/		**A48**	78	/	/	72
2		**A40**	87	0	0	74
3		**A41**	79	3	toluène : 2, alcool : 1	87
4		**A42**	79	8	/	79
5[2]		**A49**	61	4	/	68
6[2]		**A50**	N.D.	N.D.	benzaldéhyde: 5 **A41** : 5	66
7		**A44**	45	20	cétone : 4, alcool **1** : 21	N.D.[3]
8[2,4]			63	11	cétone : 1, alcool **1** : 10	N.D.[3]

[1] Taux de transformation CPG déterminés par utilisation de dodécane comme étalon interne; [2] Toluène ([S] = 2 M); [3] N.D. = non déterminé; [4] 80 °C au lieu de 60 °C.

Les résultats obtenus montrent que ces conditions sont performantes pour l'amination réductrice d'amines avec des aldéhydes mais la faible réactivité de l'acétophénone a conduit à une nouvelle étude des conditions.

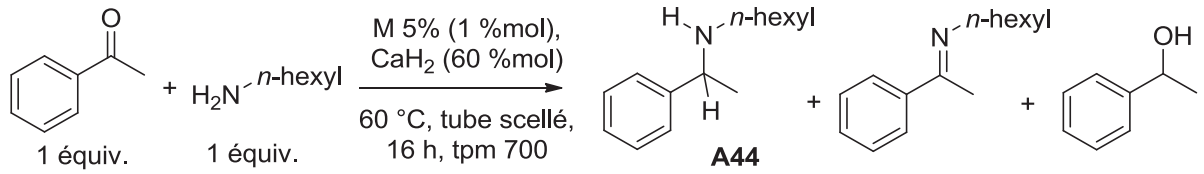
4.2.3.3. Amination réductrice des substrats encombrés

Optimisation

L'amination réductrice de l'hexylamine avec l'acétophénone et du platine sur silice conduit à un faible taux de transformation de 45% en **A44** contre 76% en présence de palladium sur charbon (Tableau 36, entrées 1 et 3). Aux vues de ses résultats, l'influence du catalyseur a été

également étudiée sur l'amination réductrice de l'acétophénone avec l'hexylamine (Tableau 36).

Tableau 36. Influence du catalyseur sur l'amination réductrice entre l'acétophénone et l'hexylamine



Entrée	Métal	Taux de transformation CPG[1]			
		acétophénone	amine **A44**	imine	1-phényléthanol **1**
1	Pd/C	0	76	0,5	0
2	Pd/SiO_2	34	37	4	12
3	Pt/SiO_2	4	45	20	21
4	Pt/C	0	77	4	7

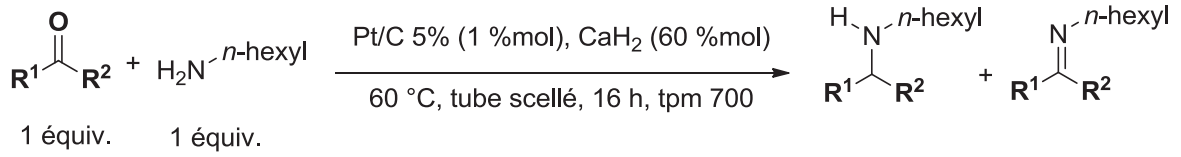
[1] Taux de transformation CPG déterminés par utilisation de dodécane comme étalon interne.

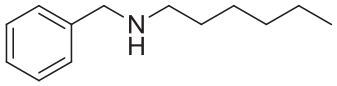
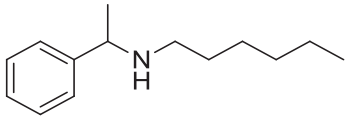
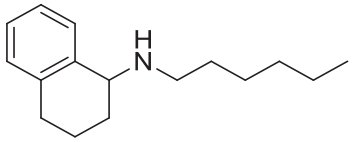
Le palladium sur charbon permet une conversion complète de l'acétophénone et un taux de transformation en **A44** de 76% (Tableau 36, entrée 1). En revanche, en présence de palladium sur silice, le taux de conversion de l'acétophénone est de 66%. **A44** est formé avec un taux de transformation de 37%. Le 1-phényléthanol est également formé à hauteur de 12% (Tableau 36, entrée 2). Avec le platine sur silice, **A44** est formé avec 45% de taux de transformation accompagné par 20% d'imine non réduite, 21% de 1-phényléthanol et 4% d'acétophénone. La réaction avec le platine sur charbon permet une conversion complète de l'acétophénone, un taux de transformation en imine et 1-phényléthanol modéré et une conversion en **A44** de 77%. Le charbon contrairement à la silice favorise une conversion complète de l'acétophénone en imine. L'étude a été poursuivie avec le platine sur charbon (1 %mol), CaH_2 (60 %mol), à 60 °C pendant 16 h.

Exemplification

Ces conditions ont été appliquées à différents carbonyles (Tableau 37). La réaction à partir du benzaldéhyde et de l'acétophénone donnent de bons rendements de respectivement 88% et 80% en amine **A41** et **A44** (Tableau 37, entrées 1 et 2). La réaction en présence d'α-tétralone présente un rendement moyen de 62% (Tableau 37, entrée 3). Le brut réactionnel contient une quantité importante d'imine non réduite et ne présente aucun autre sous-produit.

Tableau 37. Amination réductrice avec différents carbonyles en présence de Pt/C



Entrée	Produit		Taux de transformation CPG (%)[1] amine	imine	autres	Rdt isolé (%)
1		**A41**	89	4	toluène : 2 alcool benzylique: 1	88
2		**A44**	77	4	alcool : 7	80
3		**A51**	/	/	/	62

[1] Taux de transformation CPG déterminés par utilisation de dodécane comme étalon interne.

L'amination réductrice du *p*-cyanobenzaldéhyde avec l'hexylamine dans les conditions retenues avec du toluène ne conduit pas à l'amination réductrice attendue mais au dimère **A52** (Schéma 95). Il a été isolé avec 73% de rendement sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères *cis*/*trans* dans des proportions 50/50.

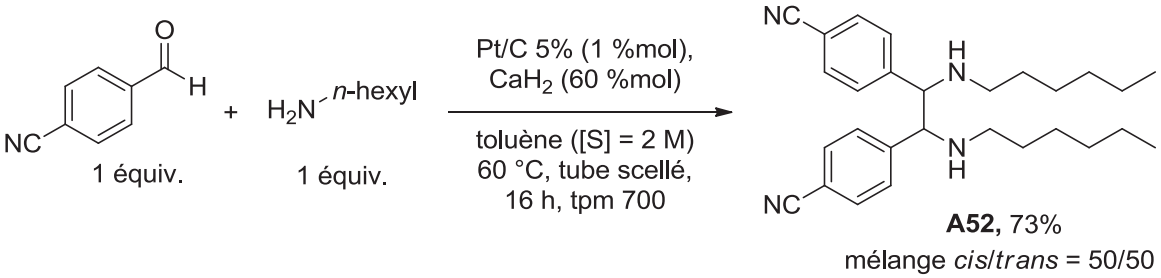


Schéma 95. Amination réductrice de *p*-cyanobenzaldéhyde avec l'hexylamine

Des dimères de type **A52** ont déjà été observés lors de la réduction radicalaire par NaTeH[525] ou par du sodium métallique[526] d'imine formée à partir de *p*-cyanobenzaldéhyde. De manière plus générale, la dimérisation d'imine peut avoir lieu également en présence de Zn/TMSCl.[527] Cette méthode a été appliquée à la synthèse de ligand (*R*,*R*)- et (*S*,*S*)-*N*,*N'*-diméthyl-1,2-

[525] D. H. R. Barton, L. Bohé, X. Lusinchi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2571-2574.
[526] J. G. Smith, I. Ho, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2776-2779.
[527] A. Alexakis, I. Aujard, P. Mangeney, *Synlett* **1998**, 873-874.

diphényléthylène-1,2-diamine à l'échelle de la dizaine de grammes.[528] Recemment, cette méthode a été sélectionnée pour la synthèse sur une centaine de gramme.[529]

La réaction de la 2,6-diméthylcyclohexanone mène à l'obtention de deux diastéréoisomères **A53** et **A54** isolés avec respectivement 23% et 25% de rendement (Schéma 96).

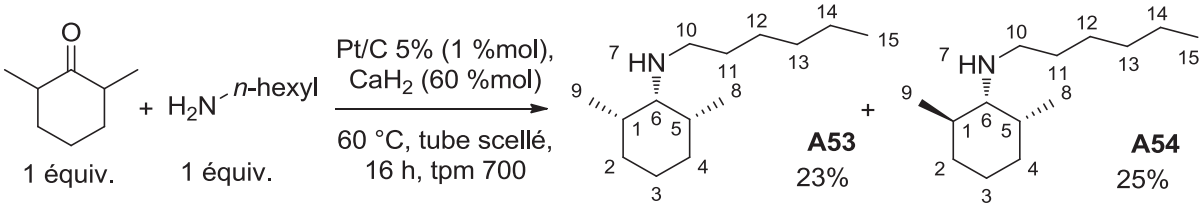


Schéma 96. Amination réductrice de la 2,6-diméthylcyclohexanone avec l'hexylamine

La réaction peut mener à trois produits différents: deux diastéréoisomères (**A53** et **A55**) et une paire d'énantiomères (**A54**) (Figure 6).

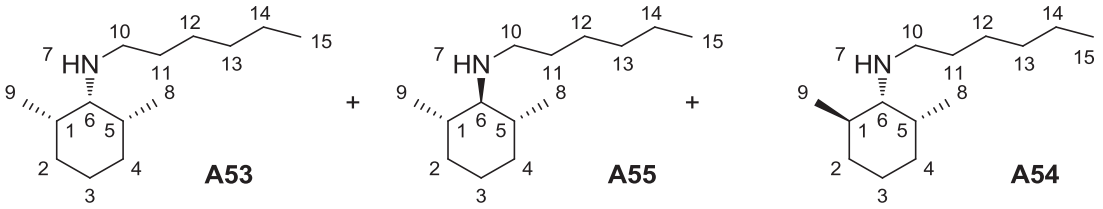


Figure 6. Les différents produits possibles de l'amination réductrice de la 2,6-diméthylcyclohexanone avec l'hexylamine

A54 est attribué grâce à la RMN du carbone. **A54** possède 14 pics de carbones différenciés en RMN ^{13}C contre 11 pour **A53** et **A55** présentant un plan de symétrie. Dans le cas d'un plan de symétrie les carbones 1 et 5, 2 et 4, 9 et 8 sont équivalents deux à deux.

Le deuxième produit isolé possède 11 carbones différenciés par RMN ^{13}C et donc un plan de symétrie. Il reste alors à déterminer si l'amine est en *cis* ou *trans* des méthyles respectivement **A53** ou **A55**. Le proton 6 sort à 2,36 ppm sous forme d'un triplet avec une constante de couplage de 3,2 Hz caractéristique de protons *cis*. Le spectre NOESY montre un couplage dans l'espace entre les protons 1,5 et 6 (Figure 7). Ainsi, les protons 1, 5 et 6 se trouvent du même coté du plan. Le deuxième produit isolé est donc **A53**. Cette stéréosélectivité et ces attributions sont conformes à la littérature.[530]

---

[528] A. Alexakis, I. Aujard, T. Kanger, P. Mangeney, *Org. Synth.* **1999**, *76*, 23.
[529] S. Karlsson, J. Lindberg, H. Sorensen, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1552-1560.
[530] C. L. Barney, E. W. Huber, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5547-5550.

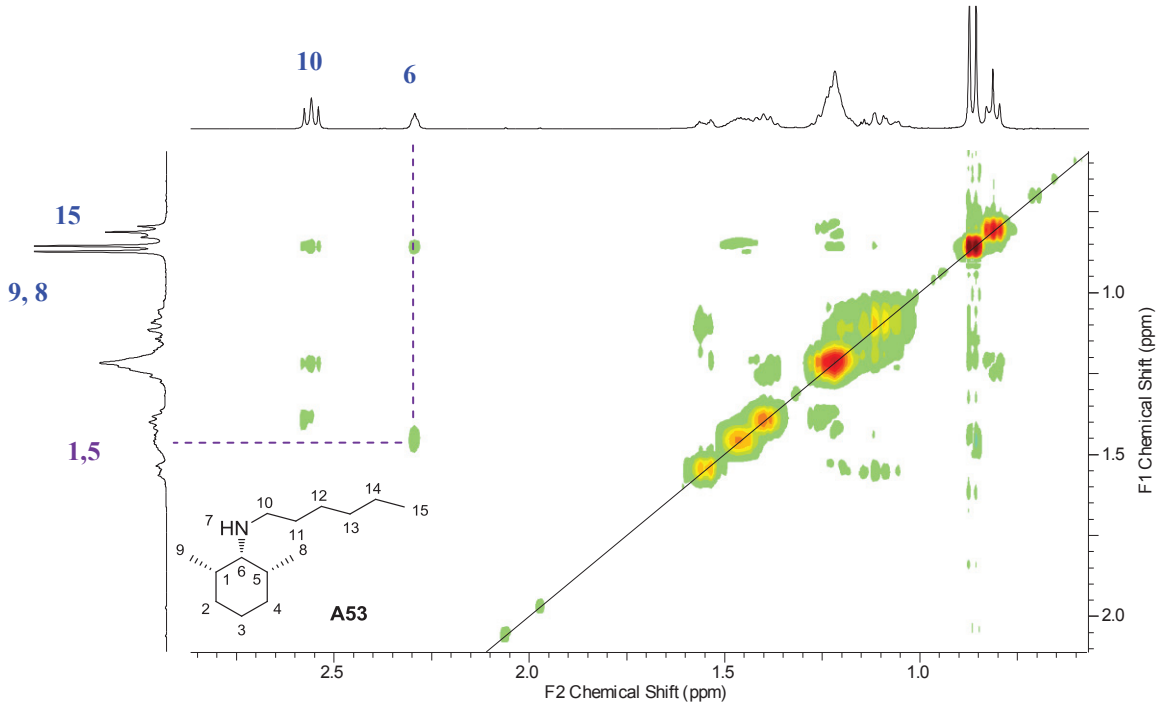


Figure 7. NOESY de A53

Dans les conditions optimisées en présence de platine sur charbon dans le toluène (1 M), la réaction du paraformaldéhyde (1 équiv.) avec l'hexylamine (1,06 équiv.) donne un mélange d'hexylamine (11%), de *N*-méthylhexylamine (67%) et de *N*,*N*-diméthylhexylamine (22%) estimé par GC avec un rendement global de 95% (Schéma 97). Les produits n'ont pas été séparés. Une colonne est envisageable mais délicate. Les points d'ébullition sont proches : hexylamine (130 °C), *N*-méthylhexylamine (135 °C), *N*,*N*-diméthylhexylamine (145 °C). Une distillation est difficile également. Une meilleure sélectivité est nécessaire. La monométhylation sélective des amines reste une réaction difficile par amination réductrice ou substitution électrophile.[531]

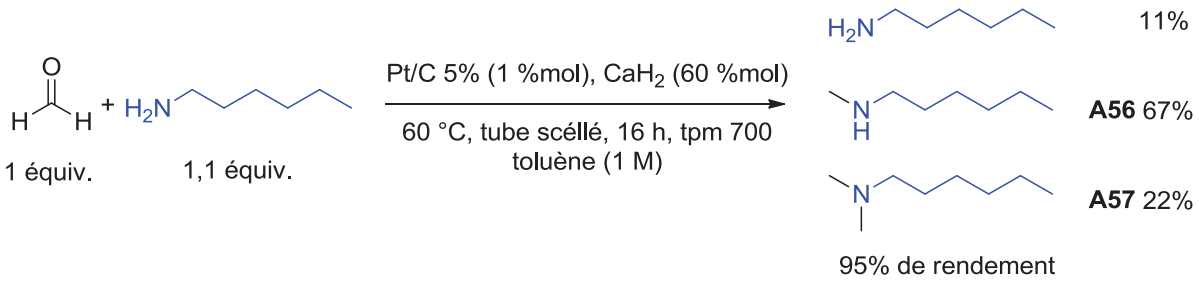
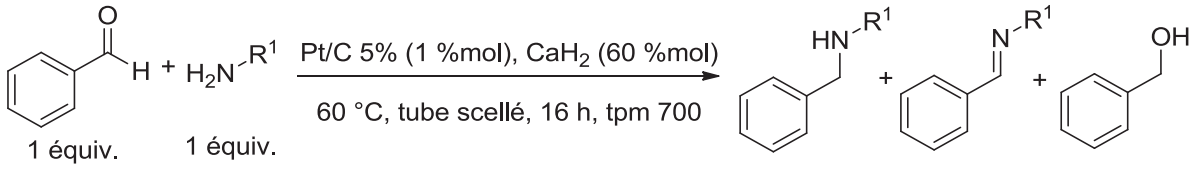


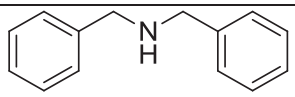
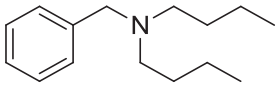
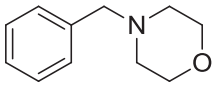
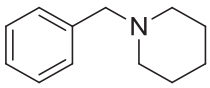
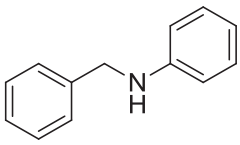
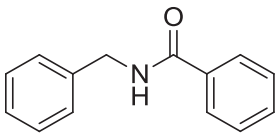
Schéma 97. Méthylation de l'hexylamine

[531] T. Lebleu, X. Ma, J. Maddaluno, J. Legros, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1836-1838.

Afin d'étudier l'influence de la nature de l'amine sur la réaction, différentes amines ont été considérées. L'amination réductrice du benzaldéhyde par la benzylamine procède avec un excellent rendement de 92% (Tableau 38, entrée 1). La réaction avec des amines secondaires, telles que la dibutylamine, la morpholine et la pipéridine, conduit aux amines tertiaires correspondantes avec des rendements modérés de 40-82% (Tableau 38, entrées 2-4). La formation d'alcool benzylique en quantité importante a été observée lors de la réaction avec la morpholine et la pipéridine (Tableau 38, entrées 3 et 4).

Tableau 38. Amination réductrice du benzaldéhyde avec différentes amines catalysée par Pt/C



Entrée	Produit		Taux de transformation CPG (%)[1]				Rdt isolé
			amine	imine	alcool benzylique	benzaldéhyde	(%)
1		**A58**	94	1	2	/	91
2[2]		**A59**	96	/	4	/	82
3[2]		**A60**	87	/	12	/	75
4[2]		**A43**	48	0	17	7	40
5[2]		**A61**	58	4	/	/	58
6[3]		**A62**	/	/	10	84	/

[1] Taux de transformation CPG déterminés par utilisation de dodécane comme étalon interne; [2] Toluène ([S] = 2 M); [3] Acétate d'éthyle ([S] = 0,5 M).

La réaction avec l'aniline moins nucléophile procède avec 58% de rendement (Tableau 38, entrée 5). Finalement, le benzamide très peu nucléophile et peu soluble a été engagé en

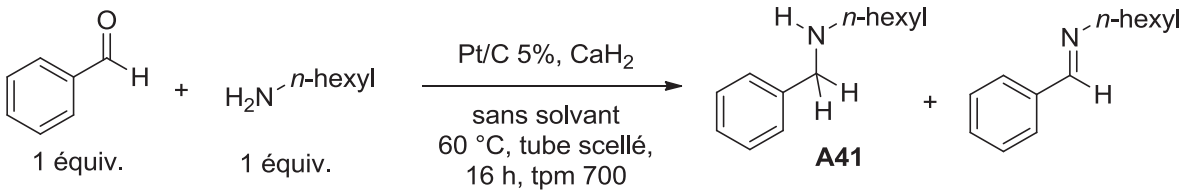
amination réductrice sans succès. Le benzaldéhyde est détecté par CPG à 84% après réaction avec la formation de 10% d'alcool benzylique (Tableau 38, entrée 6).

4.2.3.4. Mécanisme

Sur la base des résultats obtenus, des observations et de la littérature, une proposition mécanistique a pu être formulée.

Tout d'abord, les réactions de contrôle ont été réalisées sur l'amination réductrice du benzaldéhyde avec l'hexylamine en présence de CaH_2 (60 %mol) et Pt/C 5% (1 %mol). A 60 °C pendant 16 h, 89% d'amine **A41** est obtenue (Tableau 39, entrée 1). En absence de platine sur charbon seule l'imine **A41** est obtenue avec 92% de taux de transformation (Tableau 39, entrée 2).

Tableau 39. Expériences de contrôle



Entrée	Pt/C	CaH_2 (%mol)	Taux de transformation GC[1]	
			amine **A41**	imine
1	1	60	89	4
2	0	60	0	92

[1] Taux de transformation CPG déterminés par l'utilisation de dodécane comme étalon interne et vérifiés par RMN ^{1}H.

Un mécanisme a été proposé afin d'expliquer ces résultats (Schéma 98). L'amine réagit avec le carbonyle pour donner l'imine correspondante après élimination d'eau. L'eau formée réagit avec l'hydrure de calcium pour donner l'hydroxyde de calcium correspondant et une molécule d'hydrogène. Cette molécule d'hydrogène s'adsorbe sur le platine sur charbon et réduit l'imine en amine.

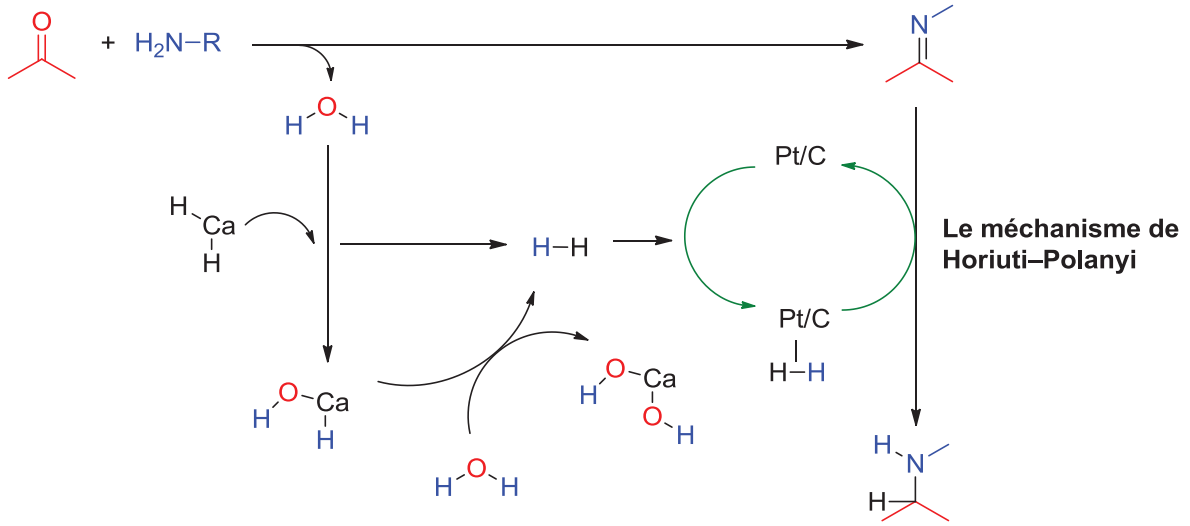


Schéma 98. Proposition de mécanisme

Ainsi, chaque molécule d'eau formée engendre une molécule d'hydrogène pour la réduction de l'imine correspondante. Si une autre fonction est réduite en compétition de la réduction de l'imine alors l'imine ne pourra être complètement réduite.

4.2.4. Conclusion

L'hydrure de calcium peut être utilisé en amination réductrice de carbonyles. L'hydrure de calcium jouant le rôle de desséchant, il libère de l'hydrogène par réaction avec l'eau. Cet hydrogène peut ensuite être utilisé pour la réduction de l'imine formée en présence d'un métal.

La réaction conduit à de bons rendements. La réaction est sensible à la nucléophilie de l'amine et à l'encombrement stérique.

Cette méthode permet une amination réductrice de type hydrogénation, ne nécessitant pas d'équipement dédié et sans problème de sélectivité due à l'excès d'hydrogène.

4.3. Application du CaH_2 à la réaction d'alkylation réductrice pour la formation de liaisons carbone-carbone

4.3.1. Introduction

Suite aux résultats obtenus en amination réductrice, l'utilisation de CaH_2 associé au Pd/C a été étudiée en alkylation réductrice entre un carbonyle et un nucléophile carboné pour la formation de liaisons carbone-carbone (Schéma 99).

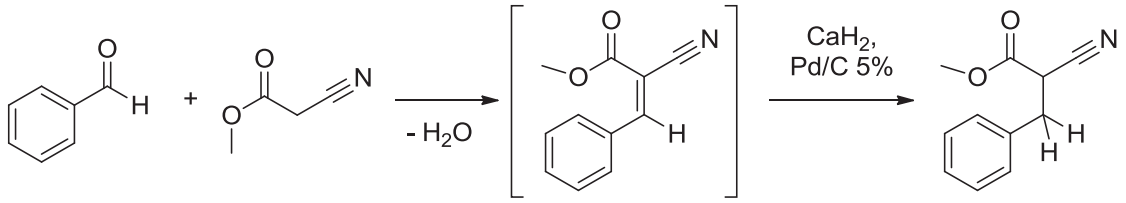


Schéma 99. Alkylation réductrice du méthylcyanoacétate par le benzaldéhyde

Un état de l'art de l'alkylation réductrice de nucléophiles carbonés sera présenté suivi des résultats et discussion sur les travaux effectués avec l'hydrure de calcium au sein du laboratoire.

4.3.2. Etat de l'art concernant l'alkylation réductrice

4.3.2.1. Introduction

Les méthylènes activés monoalkylés tels que les malonitriles, malonates de dialkyles, dicétones, acides meldrums et acides barbituriques monoalkylés sont des intermédiaires réactionnels importants ainsi que des produits possédants des propriétés biologiques. Par exemple, le Pioglitazone est un antidiabétique non-insulino dépendant[532] et le malononitrile monoalkylé **B** est un intermédiaire de synthèse pour la formation d'hétérocycle lors de la synthèse de la cible pharmaceutique **C** (Schéma 100).[533]

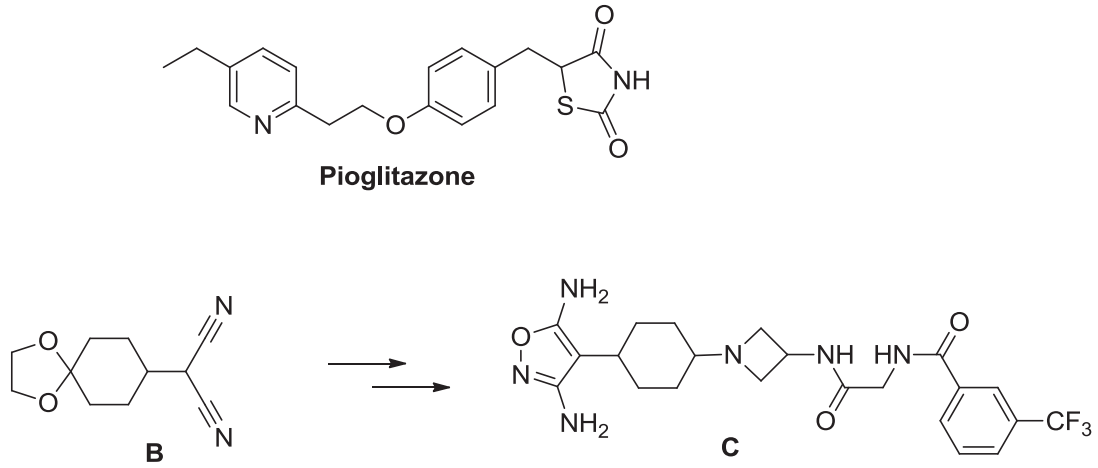


Schéma 100. Quelques applications de méthylènes activés monoalkylés

La méthode principale pour la synthèse de méthylènes activés monoalkylés est l'alkylation du méthylène activé par un halogénure d'alkyle en présence d'une quantité stœchiométrique de base. Cependant, les agents alkylants sont toxiques et l'utilisation stœchiométrique de bases

[532] A. Leś, W. Pucko, W. Szelejewski, *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, *8*, 157-162.
[533] X. Zhang, H. R. Hufnagel, C. Cai, J. C. Lanter, T. P. Markotan, Z. Sui, US 2010/0267688.

génère une quantité importante de sels. D'autre part, la sélectivité pour la monoalkylation est difficile à atteindre et la séparation des produits est délicate.

L'alkylation réductrice est donc une alternative intéressante. C'est une réaction en deux étapes composée d'une réaction de Knoevenagel suivie d'une réduction de double liaison. Ces deux étapes peuvent se faire de manière monotope et successive permettant d'éviter la réduction du carbonyle de départ. L'alkylation réductrice pour la formation de liaison C-C non séquentielle, tout comme l'amination réductrice, est plus délicate. Le carbonyle de départ doit se condenser plus rapidement avec le méthylène activé qu'il ne doit être réduit préalablement. De plus, la double liaison formée doit avoir plus d'affinité avec le réducteur que le carbonyle de départ.

Le réducteur utilisé en alkylation réductrice peut-être un hydrure, l'hydrogène moléculaire en présence d'un catalyseur métallique ou un donneur d'hydrogène. L'alkylation réductrice peut-être réalisée également par autotransfert d'hydrogène catalysé par des métaux de transition.[534] L'alkylation réductrice par ces différents réducteurs sera développée ci-après.

4.3.2.2. Alkylation réductrice par les hydrures

Relativement peu d'hydrures ont été utilisés pour cette réaction. Le $NaBH_4$ a été rapporté pour l'alkylation reductrice de malononitrile dans l'isopropanol à 0 °C par des aldéhydes et cétones aliphatiques et aromatiques ainsi qu'hétéroaromatiques.[535] La réaction n'est pas séquentielle permettant le déplacement du dicyanoalcène formé in situ. L'hypothèse avait été émise que l'accumulation du dicyanoalcene intermédiaire dans certaines réactions séquentielles précédentes était responsables des faibles rendements. Dans cette réaction, l'utilisation d'isopropanol permet de contrôler la réduction de carbonyle de départ. Le produit de réduction devient majoritaire lorsque des cétones très encombrées sont utilisées. Le malonate de diéthyle et l'acide de Meldrum ne conduisent pas aux produits d'alkylation réductrice dans ces conditions.

Le $NaBH_3CN$ a été utilisé pour la synthèse d'acides de Meldrum monobenzyliques de façon monotope : après préformation de l'alcène, l'hydrure est additionné.[536] L'alkylation réductrice d'acide de Meldrum en présence de borohydrure de sodium dans l'éthanol ou l'acide acétique donne de faibles rendements dus à la réduction concomitante du carbonyle. Le diméthylamine

---

[534] G. E. Dobereiner, R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **2010,** *110,* 681-703.
[535] J. C. Dunham, A. D. Richardson, R. E. Sammelson, *Synthesis* **2006**, 680-686.
[536] E. Fillion, A. Wilsily, D. Fishlock, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1259-1267.

borane permet une alkylation réductrice sélective par des aldéhydes (Schéma 101).[537] La réaction sur les cétones est plus difficile et s'accompagne d'une proportion importante de réduction du carbonyle de départ. Un excès de carbonyle est alors utilisé. Seul l'acide de Meldrum a été utilisé comme méthylène activé.

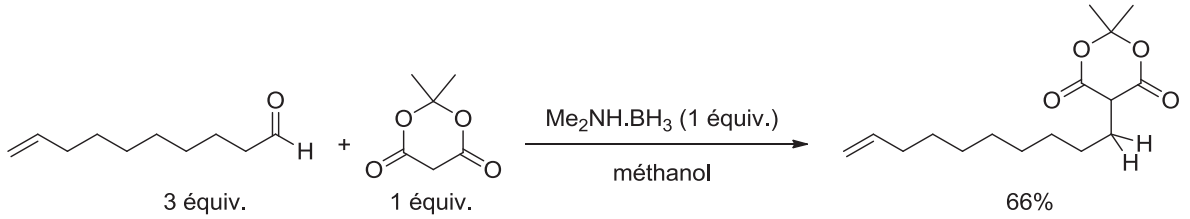


Schéma 101. Alkylation réductrice d'acide de Meldrum par un aldéhyde en présence de diméthylamine borane

L'utilisation de tétracarbonylhydridoférrates de métaux alcalins ($MHFe(CO)_4$) a également été rapportée avec des aldéhydes et différents méthylènes donnant des rendements modérés à bons.[538]

4.3.2.3. Alkylation réductrice par hydrogénation catalytique

L'alkylation réductrice par hydrogénation a été majoritairement développée en présence de palladium supporté, et de manière séquentielle : la double liaison est préformée puis l'hydrogène est ajouté. L'utilisation de support basique pour le palladium tel que de l'hydrotalcite,[539] du MgO[540] et de la silice mésoporeuse modifiée par des amines[541] permet de s'affranchir de l'utilisation d'une base supplémentaire. La réaction est efficace sur les aldéhydes et la cyclohexanone avec des nitriles activés.

Une alkylation réductrice non séquentielle a été réalisée avec le palladium sur charbon et un ammonium comme catalyseur.[542] Les alkylmalonates d'éthyle ne condensent pas dans ces

[537] D. M. Hrubowchak, F. X. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4951-4954.

[538] a) G. F. Cainelli, M. Panunzio, A. Umani-Ronchi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1272-1275; b) G. Cainelli, M. Panunzio, A. Umani-Ronchi, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2491-2494.

[539] a) K. Motokura, N. Fujita, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Chem. – Eur. J.* **2006**, *12*, 8228-8239; b) K. Motokura, N. Fujita, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5507-5510.

[540] a) M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, *ChemSusChem* **2009**, *2*, 500-506; b) M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, M. Mifsud, *J. Catal.* **2007**, *247*, 223-230.

[541] P. Li, H. Liu, Y. Yu, C.-Y. Cao, W.-G. Song, *Chem. – Asian J.* **2013**, *8*, 2459-2465.

[542] a) E. R. Alexander, A. C. Cope, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 886-888; b) R. Stevens, *J. Chem. Soc.* **1960**, 1118-1125; c) R. C. Hinton, A. E. Kay, D. Pemberton, A. C. Tucker, US 3839418, **1974**.

conditions et le produit de réaction de l'acétophénone avec le cyanoacétate d'éthyle n'est pas complètement réduit. La méthylation par le paraformaldéhyde est délicate.[543,544]

L'alkylation réductrice a également été décrite avec le Pd/C et le diacétate d'éthylènediammonium comme catalyseurs dans le tétrafluoroborate de 1-butyl-3-méthylimidazolium ([BMIM]BF_4), liquide ionique utilisé comme solvant.[545] D'excellents rendements sont obtenus. L'acétoacétate d'éthyle et le malonate de diéthyle ont également été utilisés comme méthylènes activés.

L'utilisation de palladium rend la réaction peu sélective. La réduction de dérivés nitro, d'alcènes et d'halogénures a été observée.[539]

Une réaction domino Hydroformylation/Knoevenagel/Hydrogénation a été rapportée utilisant l'association de [RhH(CO)(PPh_3)$_3$] (1 %mol) et de l'acétate de pipéridinium (0,2 équiv.) comme catalyseur (Schéma 102).[546]

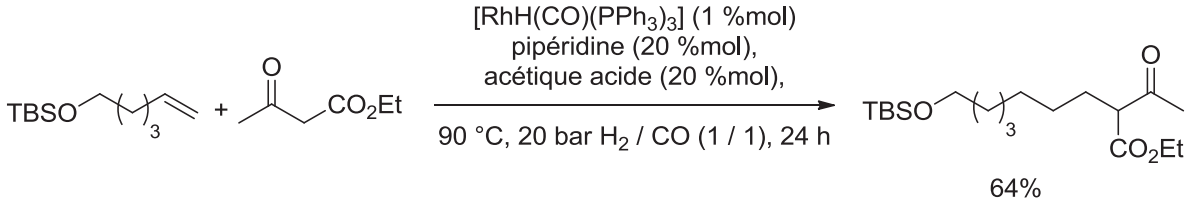


Schéma 102. Hydroformylation/Knoevenagel/Hydrogénation catalysée par [RhH(CO)(PPh_3)$_3$] et de l'acétate de pipéridinium

4.3.2.4. Alkylation réductrice par transfert d'hydrogène catalytique

Alkylation réductrice par transfert d'hydrogène non catalysée

Les esters de Hantsch ont été beaucoup employés en alkylation réductrice (Schéma 103).[547] La réaction nécéssite l'addition de proline comme catalyseur pour l'étape de Knoevenagel. Cette réaction est applicable au malononitrile, aux barbituriques, cyanoacétates, nitroacétates,[547] malonates cycliques,[548] diones cycliques,[549] et aux hydroxycoumarines.[550]

---

[543] A. E. Kaye, A. C. Tucker, R. J. Hurlock, US 3956357, **1976**.
[544] H. U. Blank, E. Wolters, US 4567004, **1986**.
[545] M. Baidossi, A. V. Joshi, S. Mukhopadhyay, Y. Sasson, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1885-1887.
[546] B. Breit, S. K. Zahn, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1910-1913.
[547] D. B. Ramachary, M. Kishor, Y. V. Reddy, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 975-993.
[548] D. B. Ramachary, C. Venkaiah, Y. Vijayendar Reddy, M. Kishor, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2053-2062.
[549] D. B. Ramachary, M. Kishor, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5056-5068.
[550] G. Palmisano, F. Tibiletti, A. Penoni, F. Colombo, S. Tollari, D. Garella, S. Tagliapietra, G. Cravotto, *Ultrason. Sonochem.* **2011**, *18*, 652-660.

Les malonates non cycliques sont inactifs. La réaction conduit à de bons rendements sur les cétones et les aldéhydes avec une bonne chimiosélectivité. Les dérivés nitro, nitriles, halogénures et alcènes ne sont pas réduits.

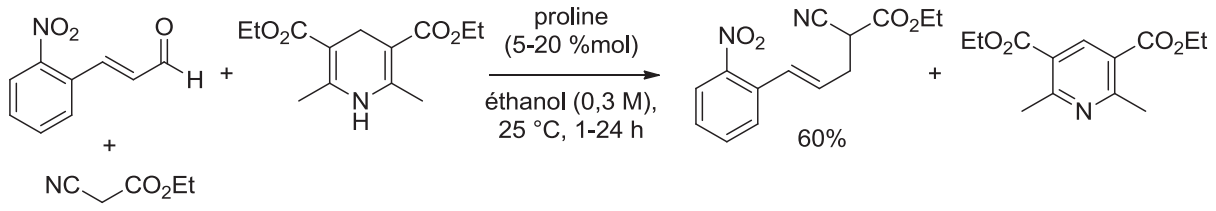


Schéma 103. Alkylation réductrice par ester de Hantsch

La réaction peut également être conduite sans solvant sous broyage mécanique.[551]

Le formiate de triéthylammonium[552] et le benzaldéhyde en présence de *o*-phénylènediamine (par condensation et aromatisation, formant le 2-phényl-benzimidazole)[553] peuvent également servir de réducteur en l'absence de catalyseur métallique.

Alkylation réductrice par transfert d'hydrogène catalysée par un métal de transition

Le formiate de triéthylammonium permet l'alkylation réductrice de malononitrile en présence de $[Cp^*RhCl_2]_2$ dans le dichlorométhane à 40 °C.[554] La réaction conduit à de bons rendements en présence d'aldéhydes et de cétones, aromatiques et aliphatiques.

Le formiate de triéthylammonium en présence de Ru(*p*-cymène)[(*R*,*R*)-Ts-DPEN] a été décrit pour l'alkylation réductrice de cyanoacétate dans le *tert*-butanol à 40 °C.[555] La réaction, bien que permettant des conversions sur les aldéhydes aliphatiques, est plus efficace sur les aldéhydes aromatiques.

Dans ces deux réactions, la chimiosélectivité est généralement bonne. Les composés nitro et les halogénures aromatiques ne sont pas réduits.

4.3.2.5. Alkylation réductrice par autotransfert d'hydrogène

La réaction peut être réalisée à partir des alcools à la place de composés carbonylés. L'alcool est alors déshydrogéné en carbonyle. L'hydrogène sert à la réduction de la double liaison formée par la réaction de Knoevenagel entre le carbonyle et le méthylène activé.

---

[551] Z. Zhang, J. Gao, J.-J. Xia, G.-W. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1617-1619.
[552] G. Tóth, K. E. Kövér, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 3067-3074.
[553] D. B. Ramachary, G. B. Reddy, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4463-4468.
[554] J. Wu, H. Jiang, *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 1218-1226.
[555] H. Sun, D. Ye, H. Jiang, K. Chen, H. Liu, *Synthesis* **2010**, 2577-2582.

Des catalyseurs hétérogènes ont été utilisés tel que le ruthénium sur hydrotalcite (Ru/HT) pour l'alkylation en alpha d'un nitrile.[556,539a] La réaction permet notamment l'alkylation de phénylacétonitrile par l'éthanol à 180 °C pendant 20 h avec 94% de rendement (Schéma 104).

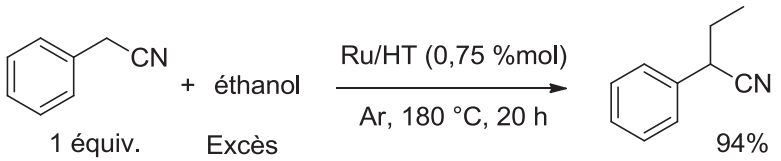


Schéma 104. Alkylation du phénylacétonitrile par l'éthanol catalysée par Ru/HT

En revanche, la réaction en présence de malononitrile est complètement inhibée. Les auteurs proposent une forte coordination du nitrile sur le ruthénium gênant la réaction. Avec le cyanoacétate, le produit de transestérification de l'alcool benzylique avec le cyanoacétate est observé de manière prédominante.

La réaction a été également développée avec du palladium supporté sur MgO à 180 °C.[557] De manière intéressante, la réaction entre l'alcool benzylique et le malonate de diéthyle à 180 °C en 2 h mène au produit désiré. En revanche, à 100 °C pendant 76 h, l'ester mixte éthyle benzyle de malonate est observé.

Des complexes homogènes à base de ruthénium et d'iridium ont été utilisés efficacement pour la formation de liaison C-C par alkylation réductrice *via* l'activation d'un alcool.[534]

En conclusion, l'alkylation réductrice par autotransfert présente une alternative intéressante aux réducteurs classiques. Elle permet notamment de réaliser l'alkylation réductrice de méthylène modérément acide. En revanche, la température importante, les conditions basiques et l'excès d'alcool conduisent à des sous-produits tels que des produits de transestérification. La réaction est inefficace sur les substrats trop acides ou chélatants.

4.3.2.6. Conclusion

La réaction d'alkylation réductrice pour la formation de liaison C-C bien que décrite reste très dépendante du substrat utilisé et la possibilité de sous produit est multiple. La majorité des réactions sont séquentielles de manière à éviter la réduction du carbonyle de départ. Des catalyseurs basiques / métalliques se développent. Dans le cas de l'utilisation de catalyseur métallique commercial non basique, l'addition de catalyseur basique de type ammonium ou

[556] K. Motokura, D. Nishimura, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5662-5663.
[557] A. Corma, T. Ródenas, M. J. Sabater, *J. Catal.* **2011**, *279*, 319-327.

amine est nécessaire. Les cétones aromatiques convertissent avec de faibles rendements et les méthylènes les plus réactifs sont les plus acides.

L'alkylation réductrice par autotransfert est complémentaire de l'alkylation réductrice classique. L'alkylation réductrice par autotransfert est efficace sur les méthylènes moins activés tels que les malonates non cycliques et les arylnitriles. En revanche, les malonitriles et cyanoacétates ne convertissent pas en produits désirés.

4.3.3. Résultats et discussion

4.3.3.1. Réaction avec le cyanoacétate

Afin de valider la possibilité de former une liaison C-C en présence de CaH_2, le benzaldéhyde et le méthylcyanoacétate ont été mis en réaction en présence d'hydrure de calcium (1,2 équiv.) et de palladium sur charbon (2 %mol) à 60 °C pendant 15 h dans un tube scéllé. Un mélange d'alcane **A63**, d'alcène **A64** et d'alcool benzylique en proportion : 72 / 9 / 13 est alors observé (Schéma 105).

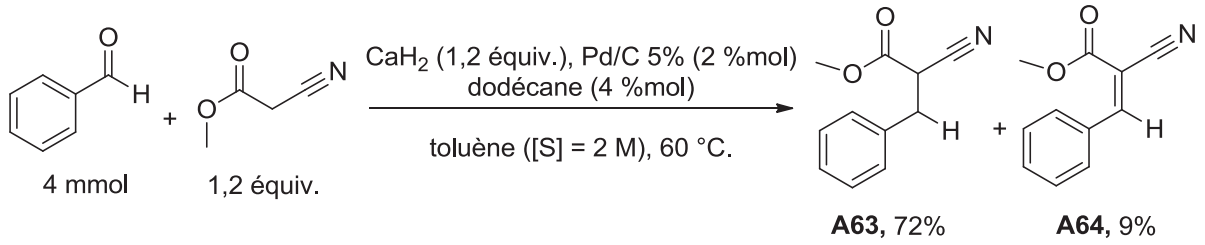


Schéma 105. Réaction entre le benzaldéhyde et le méthylcyanoacétate en présence de CaH_2 et Pd/C

Ce résultat montre que suite à une première étape de condensation du cyanoacétate de méthyle sur le benzaldéhyde, la déshydratation permet la formation du composé **A64** qui est hydrogéné en composé **A63**. Ce premier exemple, validant l'hypothèse initiale, a conduit à une étude plus poussée de cette transformation.

Etude de la cinétique de la réaction

Dans un premier temps, afin de comprendre la présence d'alcool benzylique, la cinétique de la réaction a été étudiée. Cette étude a été réalisée sur la réaction du benzaldéhyde avec le cyanoacétate de méthyle (1,2 équiv.) en présence de palladium sur charbon 2 %mol, de CaH_2 (1,2 équiv.) et de dodécane comme étalon interne (4 %mol) dans le toluène à 60 °C.

L'étude cinétique de la réaction montre que l'alcool benzylique se forme rapidement en début de réaction. La formation d'alcool benzylique progresse lentement jusqu'à trois heures (Figure 8).

L'addition de CaH_2 dans le milieu réactionnel à température ambiante est exothermique. Ceci pourrait être responsable de la formation d'alcool benzylique.

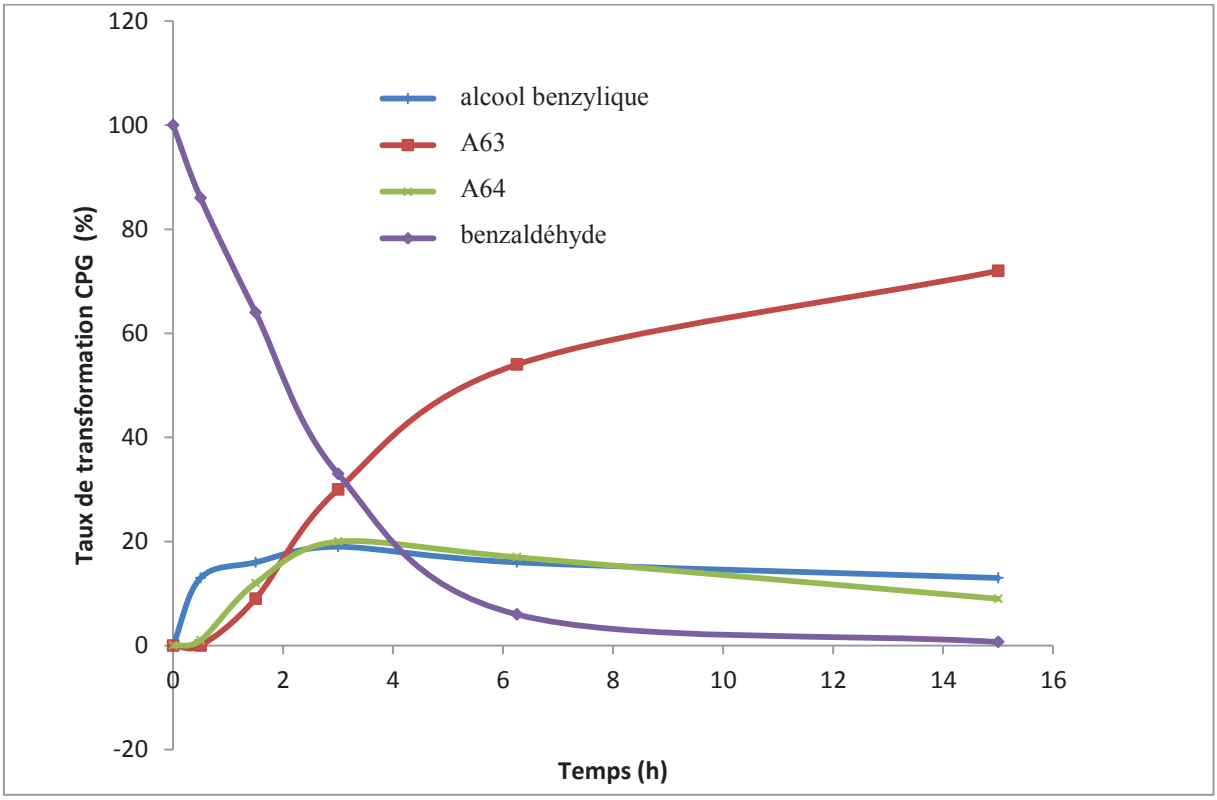


Figure 8. Graphique de l'évolution du taux de transformation en fonction du temps

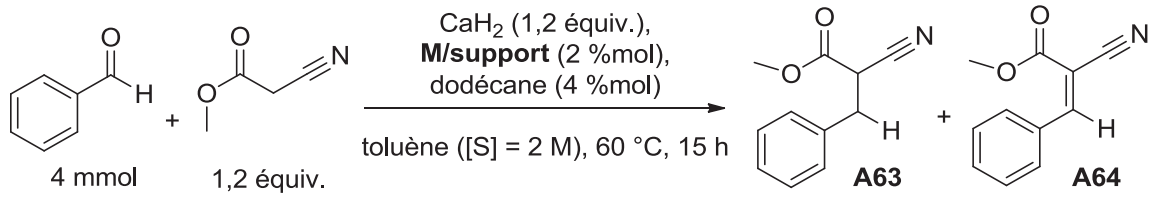
Afin de vérifier cette hypothèse, l'addition de CaH_2 a été réalisée à 0 °C. L'addition à froid ralenti la condensation mais ne change pas le pourcentage d'alcool formé au bout d'une heure et demie (16%).

Etude de l'influence de la nature du métal et de son support

L'influence de la nature du métal a été évaluée avec une charge en catalyseur de 2 %mol (Tableau 40). Seul des catalyseurs supportés ont été évalués. Indépendamment de la nature du support, le ruthénium permet la réaction de Knovenagel en revanche la réduction de la double liaison formée est difficile (Tableau 40, entrées 1-3). La température doit être augmentée à 130 °C pour observer la formation de **A63** (Tableau 40, entrée 2). En présence de nickel des conversions faibles de 10-25% ont été observées (Tableau 40, entrées 4 et 5) et seul le produit de la réaction de Knoevenagel est obtenu. Le palladium, le platine et le rhodium permettent la

formation du produit **A63** avec des rendements CPG variables (Tableau 40, entrées 6 et 13). La formation d'alcool benzylique est observée en présence de palladium et de platine mais pas en présence de rhodium. Le rhodium réduit **A64** en **A63** de manière moins efficace que le palladium et le platine (32-59% *vs* 33-95%).

Tableau 40. Influence de la nature du métal



Entrée	Métal	Taux de transformation CPG (%)[1]				Défaut
		benzaldéhyde	alcool benzylique	**A63**	**A64**	
1	Ru/C 5% (60 °C)	0	0	0	105	0
2	Ru/C 5%(130 °C)	0	0	10	53	
3	Ru/Al_2O_3 5%	0	0	0	>95	0
4	Ni SiO_2/Al_2O_3 65%	90	0	0	10	0
5	Ni-SiO_2 65% 5249P	75	0	0	25	0
6	Pd/C 5%	1	14	71	10	5
7	Pd/Al_2O_3 5%	8	8	33	56	0
8	Pd/SiO_2 5%	0	11	75	5	9
9	Pt/C 5%	0	15	13	55	17
10	Pt/SiO_2 5%	0	0	95	2	3
11	Pt/Al_2O_3 5%	0	7	50	25	18
12	Rh/C 5%	0	0	32	73	0
13	Rh/Al_2O_3 5%	0	0	59	41	0

[1] Taux de transformation CPG déterminés par utilisation de dodécane comme étalon interne.

L'influence de la nature du support est difficile à évaluer et dépend du métal. Le palladium et le platine sur silice donnent les meilleurs résultats (Tableau 40, entrées 8 et 10). En présence de platine sur silice l'alcool benzylique n'est pas formé et un rendement en **56A** supérieur à la réaction utilisant le palladium sur silice est obtenu. Le platine sur silice a donc été sélectionné pour le reste de l'étude.

La diminution de la charge de platine de 2 %mol à 1 %mol de platine sur silice conduit à une diminution de la formation de **A63** avec un rendement de 95% à 89% respectivement (Tableau 41, entrées 1 et 2). La réaction en l'absence de platine mais en présence de silice

conduit à une conversion en benzaldéhyde de 50% en produit de la réaction de Knoevenagel sur le même temps de réaction. La silice ne semble pas être le meilleur promoteur pour la condensation de Knoevenagel.

Tableau 41. Effet de la charge de catalyseur[1]

Entrée	Charge de Pt/SiO_2 (%mol)	Taux de transformation CPG (%)[2] benzaldéhyde	**A63**	**A64**	Défaut
1	2	0	95	2	3
2	1	0	89	6	5
3	0 (silice)	50	0	45	5

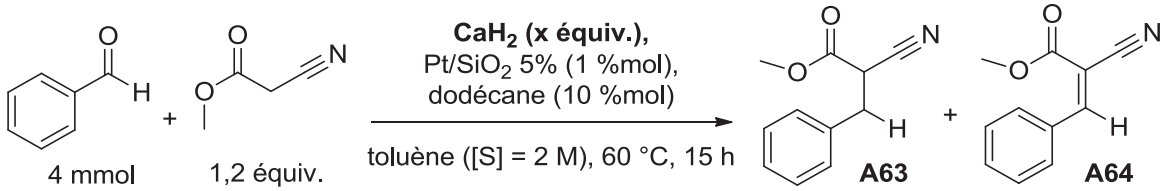
[1] Conditions : benzaldéhyde (4 mmol), méthylcyanoacétate (4,8 mmol, 1,2 équiv.), Pt/SiO_2 5% (%mol), CaH_2 (4,8 mmol, 1,2 équiv.), toluène (2 mL), dodécane (0,16 mmol), 60 °C, tpm 700, 15 h. [2] Taux de transformation CPG déterminés par utilisation de dodécane comme étalon interne.

L'étude a été poursuivie avec le platine sur silice à 1 %mol en raison du coût de ce métal.

Quantité de CaH_2

La quantité de CaH_2 peut être diminuée de 1,2 à 0,6 équivalents sans perte de rendement en **A63**. Une augmentation du rendement en **A63** est même observée de 89% à 96% (Tableau 42, entrées 1 et 2). La réaction avec 0,5 équiv. de CaH_2 voit en revanche le taux de transformation de **A63** diminuer à 83%.

Tableau 42. Effet de la quantité de CaH_2



Entrée	CaH_2 (équiv.)	Taux de transformation CPG (%)[1] **A63**	**A64**	Défaut
1	1,2	89	6	5
2	0,6	96	4	0
3	0,5	83	11	6

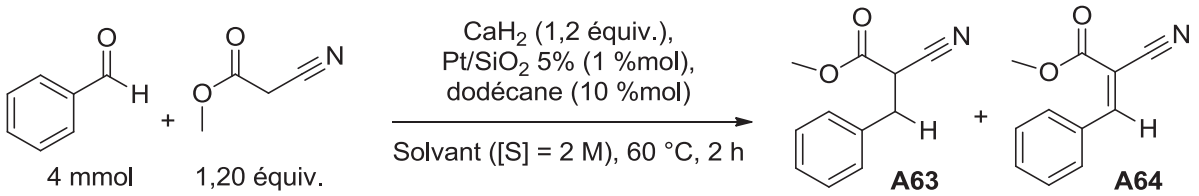
[1] Taux de transformation CPG déterminés par utilisation de dodécane comme étalon interne.

Influence du solvant sur la réaction

L'influence de la nature du solvant a été évaluée en présence de 1,2 équivalents d'hydrure de calcium sur 2 h (Tableau 43). Les solvants apolaires tels que le toluène et le cyclohexane

conduisent à des rendements comparables en **A63** de 64 et 71% de rendements CPG (Tableau 43, entrées 1 et 2). Il est à noter que le milieu réactionnel dans le cyclohexane présente 2 phases non miscibles. La réaction dans le THF plus polaire conduit également au produit **A63** avec 71% de rendement (Tableau 43, entrée 3). La réaction en présence de différents solvants éthérés donne en revanche des résultats bien différents de 71, 58 et 14 % de rendement en A avec respectivement le THF, le 2-MeTHF et le CPME (Tableau 43, entrées 3-5). En présence de méthanol, la conversion de benzaldéhyde est totale cependant les produits **A63** et **A64** ne sont pas détectés après filtration du palladium sur charbon (Tableau 43, entrée 6). Sans solvant 54% de produit de Knoevenagel **A64** restent non réduits (Tableau 43, entrée 7). Ceci peut s'expliquer par un mauvais contact entre la phase liquide et la phase solide ainsi que par un transfert de matière difficile.

Tableau 43. Influence du solvant sur 2 h



Entrée	Solvant	Taux de transformation CPG (%)[1]		
		A63	**A64**	Défaut
1	toluène	64	38	+2
2	cyclohexane	71	32	+3
3	THF	71	29	0
4	2-MeTHF	58	51	0
5	CPME	14	88	+2
6	méthanol	0	0	100
7	sans solvant	54	54	+8

[1] Taux de transformation CPG déterminés par utilisation de dodécane comme étalon interne.

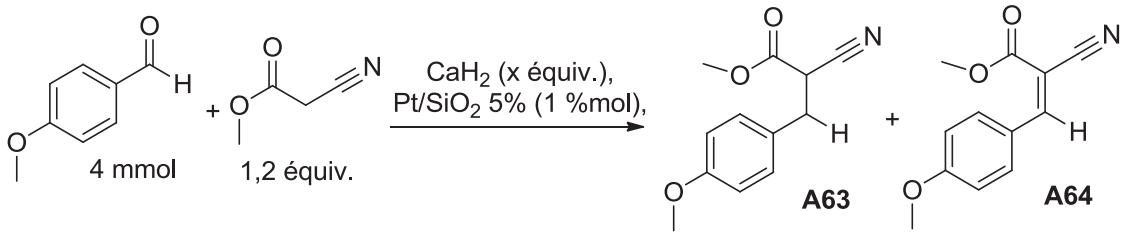
Les conditions sélectionnées sont donc : dans un tube scellé, le carbonyle (4 mmol), le méthylcyanoacétate (1,2 équiv.), Pt/SiO_2 (1 %mol), CaH_2 (0,6 équiv.), dans le toluène ([S] = 2 M), 60 °C pendant 15 h.

Domaine d'application de la méthode

Ces conditions ont été appliquées à différents carbonyles en présence de cyanoacétate. La réaction entre l'anisaldéhyde et le méthylcyanoacétate conduit à une conversion complète de l'aldéhyde en produit de Knoevenagel. En revanche, la réduction de l'alcène est incomplète

quelle que soit la quantité de CaH_2 (Tableau 44, entrées 1 et 2). Les conditions ont été modifiées afin d'augmenter le rendement en alcane. Cependant, ni la température, ni le solvant ne permet une amélioration significative de la quantité d'alcane (Tableau 44, entrées 2-4). La réaction menée sur 64 h mène à une proportion alcane / alcène de 89 / 11 (Tableau 44, entrée 5).

Tableau 44. Alkylation réductrice de l'anisaldéhyde en présence de méthylcyanoacétate

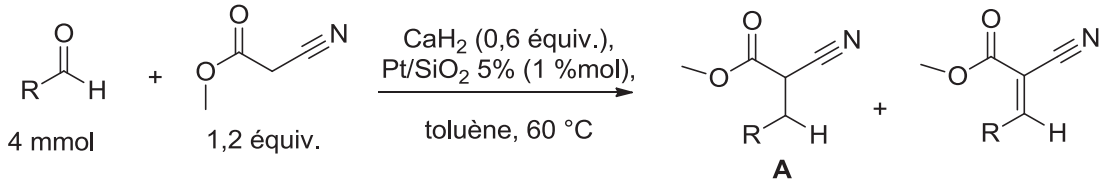


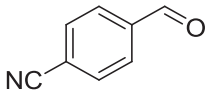
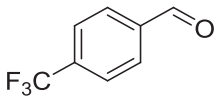
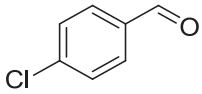
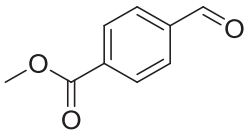
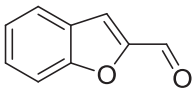
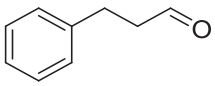
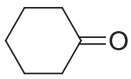
Entrée	CaH_2 (équiv.)	Solvant	T (°C)	Temps (h)	**A63/A64**[1]
1	1,2	toluène	60	16	78/22
2	0,6	toluène	60	24	70/30
3	0,6	toluène	80	24	74/26
4	0,6	THF	60	24	80/20
5	0,6	toluène	60	64	89/11

[1] Proportions CPG.

La réaction en présence de différents carbonyles conduit à une bonne sélectivité pour l'alcane dans le cas de groupements attracteurs sur le carbonyle (Tableau 45, entrées 1 et 2). La réaction sur le *p*-chlorobenzaldéhyde conduit à un mélange alcane/alcène de 85/15 sans trace de déhalogénation (Tableau 45, entrée 3). La réaction avec le *p*-formylbenzoate de méthyle conduit à un mélange alcène / alcane de 50/50 (Tableau 45, entrée 4). Bien que ce substrat porte un groupement électro attracteur, la sélectivité pour l'alcane est faible. Lors de la réaction une prise en masse qui est observée ensuite disparaît. L'hypothèse d'un problème de solubilité et d'un mauvais transfert de masse peut être émise. La réaction avec le 2-formylbenzofurane mène à une faible sélectivité également en alcane (Tableau 45, entrée 5). Aucune réduction de l'aromatique n'a été observée. La réaction avec les aldéhydes aliphatiques présentent une meilleure sélectivité qu'avec les cétones aliphatiques (Tableau 45, entrées 6 et 7). Une sélectivité complète pour l'alcane est observée avec le propionaldéhyde contre 75% pour la cyclohexanone.

Tableau 45. Alkylation réductrice de méthylcyanoacétate en présence de différents carbonyles



Entrée	Carbonyle		Proportion alcane/alcène[1]
1		**A65**	100/0
2		**A66**	95/5
3		**A67**	85/15
4		**A68**	50/50
5		**A69**	64/36
6		**A70**	97/3
7		**A71**	75/25

[1] Proportions déterminées par CPG.

L'acétate d'éthyle et le malonate de diméthyle ont été mis en réaction avec le benzaldéhyde dans les conditions optimisées. Cependant une conversion faible de moins de 20% en benzaldéhyde a été observée et les produits attendus ne sont pas observés.

4.3.3.2. Réaction avec le malonate de diméthyle

Face à ce manque de réactivité du benzaldéhyde et du malonate de diméthyle en présence de CaH_2, les conditions réactionnelles ont été étudiées à nouveau. La réaction entre le benzaldéhyde et le malonate de diméthyle en présence de CaH_2 et de Pt/SiO_2 a été réalisée à 100 °C pendant 15 h (Schéma 106). Le benzaldéhyde est converti à 22% et un rendement de 7% en alcane, 1% en alcène et 9% de produit de diaddition a été évalué par CPG.

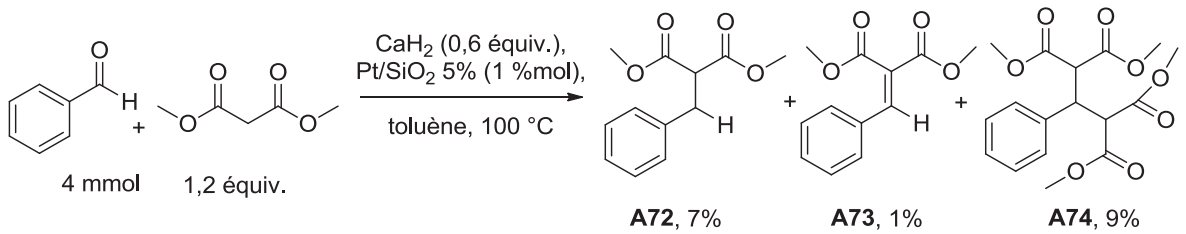
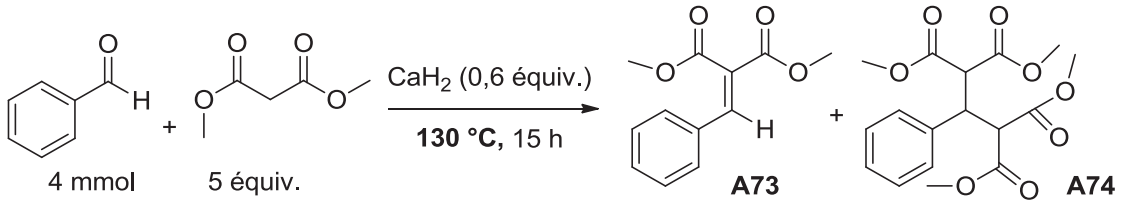


Schéma 106. Réaction entre le benzaldéhyde, le malonate de diméthyle en présence de CaH_2 et Pt/SiO_2 à 100 °C

Dans un premier temps, il a été vérifié que la condensation du malonate de diméthyle (5 équiv.) sur le benzaldéhyde (1 équiv.) à 130 °C se faisait très peu en présence de CaH_2 (Tableau 46, entrée 1). L'addition de K_2CO_3 (20 %mol) permet une conversion de 89% en benzaldéhyde et la formation de 70% de produit **A74** de Knoevenagel/Michael.

Tableau 46. Formation de l'alcène

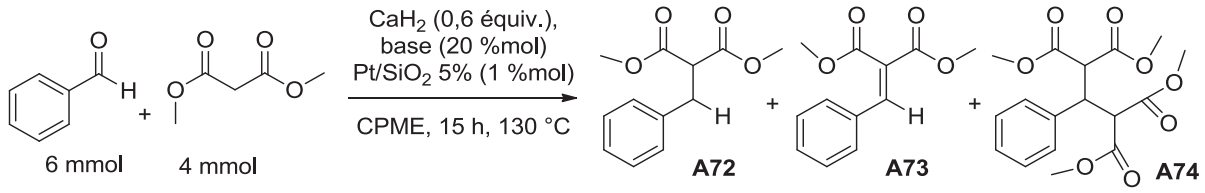


Entrée	CaH_2 (%mol)	K_2CO_3 (%mol)	Taux de transformation CPG (%)[1]			
			benzaldéhyde	**A73**	**A74**	reste
1	60	0	86	1	6	/
2	60	20	11	3	70	/

[1] Taux de transformation CPG déterminés par utilisation de dodécane comme étalon interne.

L'alkylation réductrice a alors été effectuée en présence de benzaldéhyde (1,5 équiv.), de malonate de diméthyle (1 équiv.) et de carbonate de potassium (20 %mol), d'hydrure de calcium et de platine sur silice dans le CPME à 130 °C. Le malonate de diméthyle a été choisi comme réactif limitant afin d'éviter la formation de **A74**. Un équivalent de benzaldéhyde est consommé. L'alcane est formé à hauteur de 7% contre 41% d'alcène et seulement 10% de **A74** (Tableau 47, entrée 1). La réaction en présence de Cs_2CO_3 mène à la formation de 34% d'alcane et 27% d'alcène (Tableau 47, entrées 1 et 2).

Tableau 47. Influence de la base

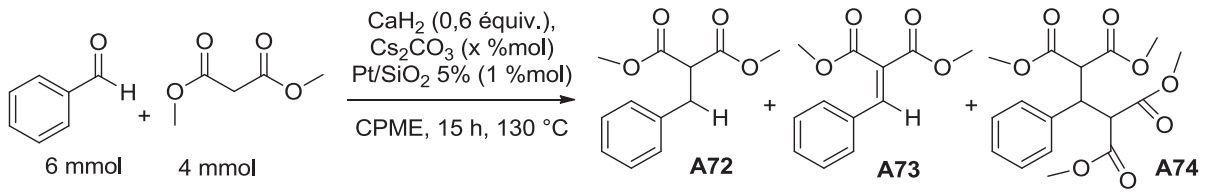


Entrée	Base (mmol)	Taux de transformation CPG (%)[1]			
		A72	**A73**	**A74**	reste
1	K_2CO_3	7	41	10	12
2	Cs_2CO_3	34	27	/	15

[1] Taux de transformation CPG déterminés par utilisation de dodécane comme étalon interne.

L'influence des proportions a ensuite été étudiée (Tableau 48). Le ratio aldéhyde sur malonate de diméthyle (Ratio ald/mal) a été diminué de 1,5 à 1. Un taux de transformation en alcane de 44% est observé avec un ratio benzaldéhyde sur malonate de diméthyle de 1 (Tableau 48, entrée 2). La diminution de la quantité de césium carbonate de 20 %mol à 10 %mol conduit aux mêmes taux de conversion (Tableau 48, entrées 2 et 3).

Tableau 48. Influence des proportions



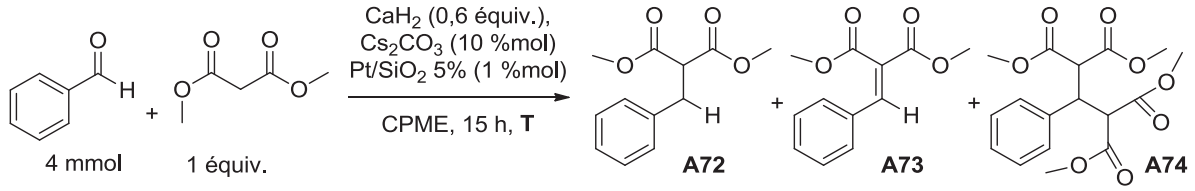
Entrée	Cs_2CO_3 (mmol)	Ratio ald/mal	Taux de transformation CPG (%)[1]				
			benzaldéhyde	**A72**	**A73**	**A74**	reste
1	20	1,5	0	34	27	/	15
2	20	1	7	44	21	1	13
3	10	1	9	42	19	0	21

[1] Taux de transformation CPG déterminés par utilisation de dodécane comme étalon interne.

Une quantité de carbonate de césium de 20 %mol et une quantité stœchiométrique de benzaldéhyde et de malonate de diméthyle ont été conservées pour la suite de l'étude. La diminution de la température de 130 °C à 100 °C a relativement peu d'influence sur la distribution des produits (Tableau 49, entrées 1 et 2). En revanche, une augmentation de l'agitation de 700 tpm à 1200 tpm permet de passer d'un taux de transformation de **A72** de 47% à 61% (Tableau 49, entrées 2 et 3). Une diminution de la température de 100 à 80 °C

conduit à une diminution du taux de transformation de l'alcane de 61 à 28% (Tableau 49, entrées 3 et 4).

Tableau 49. Effet de l'agitation et de la température



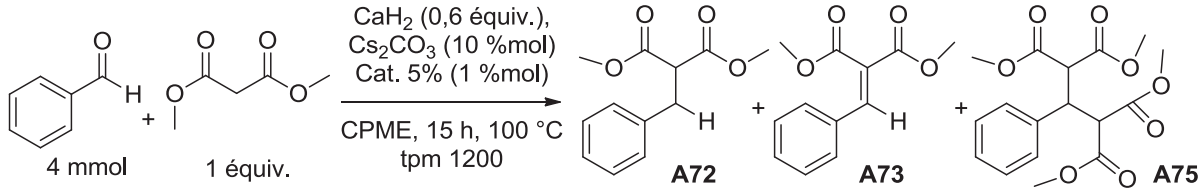
Entrée	T (°C)	Agitation (tpm)	Taux de transformation CPG (%)[1] benzaldéhyde	benzylalcool	**A72**	**A73**	**A74**	reste
1	130	700	9	0	42	19	0	21
2	100	700	6	0	47	19	7	6
3	100	1200	4	0	61	11	3	5
4	80	1200	14	2	28	15	19	6

[1] Taux de transformation CPG déterminé par utilisation de dodécane comme étalon interne.

Une température de réaction de 100 °C et une agitation de 1200 tpm ont été sélectionnées pour la suite de l'étude. La réaction en présence de CPME, THF ou de méthylcyclohexane donne globalement des taux de transformation en alcane de 55-61%. Le CPME a été sélectionné pour la suite.

L'influence du catalyseur métallique a été analysée une nouvelle fois (Tableau 50). Le palladium sur silice donne un taux de transformation en alcane **A72** de 70% contre 61% en présence de platine sur silice (Tableau 50, entrées 1 et 2). Finalement, la réaction en présence de palladium sur charbon conduit à un taux de formation en alcane de 79%. Le produit a été isolé avec un rendement de 73%.

Tableau 50. Influence du catalyseur



Entrée	Catalyseur	Taux de transformation CPG (%)[1]					
		benzaldéhyde	benzylalcool	**A72**	**A73**	**A74**	reste
1	Pt/SiO_2	4	0	61	11	3	5
2	Pd/SiO_2	7	1	70	2	4	5
3	Pd/C	4	2	79	0	0	1

[1] Taux de transformation CPG déterminés par utilisation de dodécane comme étalon interne.

Les conditions retenues sont le benzaldéhyde et le malonate de diméthyle en quantité stœchiométrique, le CaH_2 (0,6 équiv.) en présence de carbonate de césium (10 %mol) et de palladium sur charbon (1 %mol) à 100 °C dans le CPME.

En conclusion, l'alkylation réductrice du malonate de diméthyle a été optimisée. L'addition de césium carbonate comme base s'est trouvée déterminante pour la conversion de benzaldéhyde en alcène. Une température de 100 °C a permis de limiter la formation de produit de Knoevenagel/Michael et le palladium sur charbon permet une réduction complète de l'alcène **A73** en alcane **A72**.

Bien que la réaction de Knoevenagel[558] soit bien connue, la réaction entre un dialkyle malonate et le benzaldéhyde n'est pas si évidente. Elle peut être effectuée par exemple avec $LaCl_3$,[559] cobalt hydroxyapatite,[560] $BiCl_3$,[561] K_2CO_3 dans le PEG400,[562] Na_2CO_3 à 130 °C,[563] de la proline,[564] $TiCl_4$/pyridine/THF,[565] la pipéridine[566] ainsi qu'avec un mélange pipéridine et acide benzoique.[567]

[558] a) R. Menegatti, Green Chemistry – Aspects for the Knoevenagel Reaction in *Green Chemistry - Environmentally Benign Approaches* (Ed.: M. Kidwai), Intech, **2012**, pp. 13-32; b) Z. Wang, *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, John Wiley & Sons, Inc., **2010**, pp. 1621-1626.
[559] A. Venkat Narsaiah, K. Nagaiah, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 3825-3832.
[560] M. Karuppiah Pillai, S. Singh, S. B. Jonnalagadda, *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 3710-3715.
[561] D. Prajapati, J. Sandhu, *Chem. Lett.* **1992**, 1945-1946.
[562] Y.-Q. Cao, Z. Dai, R. Zhang, B.-H. Chen, *Synth. Commnun.* **2004**, *34*, 2965-2971,
[563] B. Siebenhaar, B. Casagrande, M. Studer, H.-U. Blaser, *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 566-569.
[564] G. Cardillo, S. Fabbroni, L. Gentilucci, M. Gianotti, A. Tolomelli, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1587-1594.
[565] W. Lehnert, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *54*, 4723-4724.
[566] a) E. Knoevenagel, *Chem. Ber.* **1898**, *31*, 2593; b) A. Spangler, *Org. Synth.* **1945**, *25*, 43.
[567] W. J. Humphlett, US 2780632, **1957**.

4.3.4. Conclusion

Des conditions permettant l'alkylation réductrice du cyanoacétate de méthyle et du malonate de diméthyle en présence de CaH_2 et d'un métal de transition ont été déterminées. Ces conditions peuvent être appliquées à différents carbonyles. En revanche, l'application de ces conditions à d'autres méthylènes activés reste encore à explorer.

4.4. Conclusion

Il a été montré que l'hydrure de calcium peut être utilisé comme source d'hydrogène dans les réactions générant de l'eau telle que l'amination réductrice et l'alkylation réductrice en présence de métaux de transition.

5. Conclusions et perspectives

Il a été montré que le MgH_2 et le CaH_2 même activé par broyage mécanique réagissent difficilement sur l'acétophénone en l'absence de métal de transition. Bien que la réduction de l'acétophénone en phénylalcool n'est pas lieu, des produits d'aldolisation/crotonisation ont été observés.

Le CaH_2 a ensuite été appliqué à l'amination réductrice de cétones et d'aldéhydes par des amines primaires et secondaires en présence de platine sur charbon à 60 °C. Une bonne chimiosélectivité est observée. L'hypothèse que la formation d'eau active l'hydrure de calcium a été émise.

Suivant ce raisonnement, l'hydrure de calcium a été engagé en alkylation réductrice de cyanoacétate. Les conditions optimisées ont menées à l'utilisation de platine sur silice comme catalyseur dans le toluène à 60 °C. Ces conditions n'étant pas applicables à l'alkylation réductrice de malonate de diméthyle par le benzaldéhyde, une optimisation sur ces substrats a été réalisée. L'addition d'une base supplémentaire a été nécessaire ainsi qu'une température de 100 °C en présence de palladium sur charbon.

L'alkylation réductrice est relativement délicate et très dépendante des méthylènes activés utilisés qui suivant les cas conduit à des sous produits très différents.

6. Partie expérimentale

6.1. General information

All reagents were obtained from commercial sources and used as received. CaH_2 90-95% 2 mm & down (ref: 19106) and vanadium powder (325 mesh, 99.5% metal basis, ref: 12234) were purchased from Alfa Aesar®. MgH_2 hydrogen storage grade (ref: 683043-10g), Cs_2CO_3 99.9% (metal basis, ref 202126-100g) and Ni 65 wt. % silica/alumina (190 m²/g, ref: 208779-100g) were purchased from Sigma Aldrich®. TiH_2 min 95% (99+%-Ti, ref: 93-2211), 5% Pt/SiO_2 (Escat 2351), 5% Pt/C (ref: 78-1600), 5% Pd/C (Escat 1431), 5% Pd/SiO_2 (Escat 1351), 5% Pd/alumina (ref: 46-1950), 5% Ru/C (ref: 44-4050), 5% Ru/alumina (ref: 44-3910) and Nickel, 64% powder on silica, reduced and stabilized (Ni-5249P, ref: 28-1900) were purchased from Strem Chemicals, Inc.. 5% Pt/alumina and 5% Rh/C (ref: 19.544.47, lot 7002311) were purchased from Janssen Chimica. Solvents were used as AcroSeal®.

All reactions were performed under an inert atmosphere (argon). Silica gel (40–63 micron) was used for column chromatography. Thin layer chromatography was performed on precoated silica gel 60–F 254 plates. UV light, phosphomolybdic acid and ninhydrine were used for analysis of the TLC plates.

All compounds were characterized by spectroscopic data. The nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded either on a Bruker ALS 300 (^{1}H: 300 MHz, ^{13}C: 75 MHz), a DRX 300 (^{1}H: 300 MHz, ^{13}C: 75 MHz) or a Bruker DRX 400 (^{1}H: 400 MHz, ^{13}C: 100 MHz) spectrometer, in $CDCl_3$, CD_3OD or DMSO-d_6 at 293K. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm) and are calibrated on residual solvent peaks: $CDCl_3$ 7.26 ppm in ^{1}H and 77.16 ppm in ^{13}C, CD_3OD 3.31 ppm in ^{1}H and 49.00 ppm in ^{13}C or DMSO-d_6 2.50 ppm in ^{1}H and 39.52 ppm in ^{13}C.[568] Spin-spin coupling constants (*J)* are given in Hz. The peak patterns are indicated as follows: (s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet, and br. for broad).

IR spectra were recorded on a Spectro Nicolet IS10 Smart ITR with an ATR diamond. Melting points were recorded on a Heizbank system Kofler Type WME (Wagner & Munz).

High-Resolution Mass Spectra (HRMS) mass spectra were recorded on MicroTOFQ II - Bruker Daltonics spectrometer with an Electrospray Ionization (ESI) ion source.

[568] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997,** *62,* 7512-7515.

GC-MS analyses were performed on a DSQ - Thermofinnigan spectrometer equipped with quadrupole analyzer and a DB-5MS capillary column (30.0 m × 0.25mm × 0.25µm). The carrier gas was helium, at a flow rate of 1 mL/min. Column temperature was initially 70 °C for 2 min, then gradually increased to 310 °C at 15 °C/min and finally kept at 310 °C for 10 min. The injector temperature was 220 °C and the transfer line temperature was 280 °C.

GC analyses were performed on a Shimadzu Gas Chromatograph GC-2025 equipped with a ZB-5-MS column (30.0 m × 0.25mm × 0.25µm). The carrier gas was N_2 at a flow rate of 1.27 mL/min. Column temperature was initially 70 °C for 2 min, then gradually increased to 280 °C at 15 °C/min and finally kept at 280 °C for 15 min. The injector temperature was 250 °C and for detection a FID was used at 280 °C.

6.2. Activation des hydrures par broyage

6.2.1. Matériel

For the ball milling tungsten carbide crucibles of 30 mm internal diameter, 8 balls of 1 cm diameter of 8.0 g weight each in tungsten carbide or 4.0 g weight each in steel and a planetary machine (Fritsch Pulverisette 5) were used.

The grain size distribution of the powders was determined on the ethanol absolute suspension of the powders using a laser type granulometer (Malvern Mastersizer 2000). The XRD were performed using a Siemens D-5000 X-ray diffractometer with Cu Kα radiation.

The change in metal–hydrogen kinetics of reaction was determined using a home made thermogravimetric device. The hydrogen gas pressure was ranging from about 10 Pa to 5 MPa and the applied temperature was ranging from 293 to 673 K. The mass of the studied sample was about 1 g and the accuracy on its mass variation was of 10 µg.

All handling was also performed in a glove box under argon atmosphere.

6.2.2. Procédure de broyage

Procédure de broyage des differents hydrures sur 7 h :

The commercial hydrides were weighted in a glove box under argon atmosphere in tungsten carbide crucibles of 30 mm internal diameter. 8 balls of 1 cm diameter of 8.0 g weight each in tungsten carbide were added. The crucibles are hermetically closed. The crucibles are

introduced in the planetary machine and agitated at a rotation speed of 300 for 7 hours with a program of 45 minutes milling followed by 15 minutes of break.

Procédure de broyage de MgH_2 sur differents temps:

The commercial MgH_2 were weighted in a glove box under argon atmosphere in tungsten carbide crucibles of 30 mm internal diameter. 8 balls of 1 cm diameter of 4.0 g weight each in steel were added. The crucibles are hermetically closed. The crucibles are introduced in the planetary machine and agitated at a rotation speed of 360 for 16 or 24 hours with a program of 45 minutes milling followed by 15 minutes of pause.

6.2.3. Procédure de test d'activité sur l'acétophénone

Procédure de suivi de réaction:

The experiments were followed by NMR and TLC stained with phosphomolybdic acid on the reaction mixture and extraction aliquot with water.

Procédure de test d'activité des hydrures broyés pendant 7 h sur l'acétophenone:

The hydrides were taken out of the gloved box conditionned in closable container containing approximately 2 mmol of hydrides. In a vial under argon was transferred the corresponding hydride. The vial was closed. The solvent (1 mL) was added followed by acetophenone (2 mmol, 240 mmol, 1 equiv.). The reaction was stirred for 24 h at room temperature.

Procédure de test d'activité de MgH_2 broyés – remplissage en boite à gants:

In these series of reaction, the MgH_2 (1 equiv.) were taken out of the gloved box in schlenk tubes or roung bottom flasks equipped with septum and stirring bar. The reaction fask was then equipped with argon ballon, the acetophenone (1 equiv.) was added followed by solvent if required. The temperature and time varied from experiment to experiment.

Procédure de test d'activité en ball mill:

The MgH_2 (1 equiv.) and the acetophenone (1 equiv.) were placed in a tungsten carbide crucible of 30 mm internal diameter with 6 balls of 1 cm diameter of 8.0 g weight each in tungsten carbide under air. The crucible was closed. The crucible was introduced in the planetary machine and agitated at a rotation speed of 360 for 18 hours with a program of 5 minutes milling followed by 10 minutes of pause.

6.3. Activation des hydrures par génération d'eau

6.3.1. Amination réductrice

6.3.1.1. General procedure

Procedure A (Pd/C):

In a sealed tube was introduced dodecane (68 mg, 0.4 mmol, 10 mol%) as internal standard, followed by a carbonyl (4 mmol, 1 equiv.), an amine (4 mmol, 1 equiv.), toluene (2 mL, [S] = 2 M) as solvent if one of the starting material is solid. The reaction was inerted under argon, followed by the addition of Pd/C 5% (85 mg, 0,04 mmol, 1 mol%) and CaH_2 90 % (226 mg, 4.8 mmol, 1.2 equiv.). After the addition of CaH_2, the sealed tube was rapidly closed because exothermic gas evolution might appear rapidly. The tube was then introduced in a preheated oil bath at 60 °C and stirred with rpm of 700 at this temperature for 15 h. The reaction was cooled to room temperature, suspended in dichloromethane, filtered over millipore. The filtrate was introduced in a 250 mL volumetric flask and completed. A sample of the solution was injected in GC. From the relative area of the product and the dodecane, the rate formation of the reaction could be inferred. The filtrate was evaporated and purified by flash column chromatography using a gradient of dichloromethane / methanol: 100 / 0 to 8 / 2. If necessary the compound was transformed to its hydrochloride salt: after dissolution in ether, addition of excess of HCl (1 M in ether). The suspension was stirred one hour at room temperature, filtrated, washed with ether and dried.

Procedure B (Pt/SiO_2):

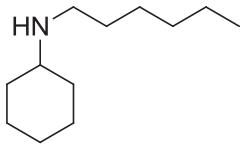
The procedure A was modified as follows: Pt/SiO_2 5% (155 mg, 0,04 mmol, 1 mol%) and CaH_2 90 % (110 mg, 0.6 equiv.).

Procedure C (Pt/C):

In a sealed tube was introduced dodecane (68 mg, 0.4 mmol, 10 mol%) as internal standard, followed by a carbonyl (4 mmol, 1 equiv.), an amine (4 mmol, 1 equiv.), toluene (2 mL, [S] = 2 M) as solvent if one of the starting material is solid. The reaction was inerted under argon, followed by the addition of Pt/C 5% (155 mg, 0,04 mmol, 1 mol%) and CaH_2 90 % (110 mg, 0.6 equiv.). After the addition of CaH_2, the sealed tube was rapidly closed because exothermic gas evolution might appear rapidly. The tube was then introduced in a preheated oil bath at 60 °C and stirred with rpm of 700 at this temperature for 15 h. The reaction was cooled to room

temperature, suspended in ethyl acetate, filtered on a pad of celite. The rest of the treatment of the reaction is as described for Procedure A.

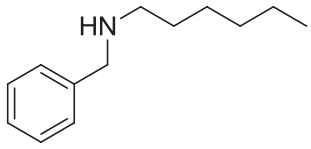
6.3.1.2. Characterization data



Chemical Formula: $C_{12}H_{25}N$
Molecular Weight: 183,33

***N*-hexyl-cyclohexylamine [4746-28-5] (A40)**[569]

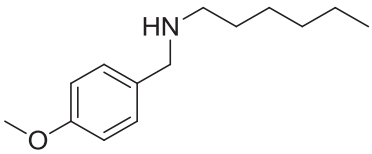
A40 was obtained following the Procedure B starting from cyclohexanone (398 mg, 4.06 mmol) and hexylamine (412 mg, 4.08 mmol, 1.02 equiv.). GC yield: 87%. Purification by flash column chromatography using a gradient of dichloromethane / methanol: 100 / 0 to 8 / 2 afforded 541 mg (74%) of the desired product as a colorless oil. **^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD):** δ 2.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, C*H*$_2$-NH), 2.43 (tt, 1 H, *J* = 10.8, 3.8 Hz, C*H*-NH), 1.94–1.90 (m, 2 H, C*H*$_2$), 1.79–1.74 (m, 2 H, C*H*$_2$), 1.67–1.63 (m, 1 H, C*H*), 1.54–1.45 (m, 2 H, C*H*$_2$), 1.35–1.02 (m, 11 H, C*H*$_2$), 0.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H, CH_2-C*H*$_3$) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ 57.0 (CH), 47.2 (CH_2), 33.8 (2 CH_2), 31.9 (CH_2), 30.6 (CH_2), 27.2 (CH_2), 26.3 (CH_2), 25.2 (2 CH_2), 22.7 (CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. **IR (neat):** υ max = 2954, 2922, 2852, 1449, 1368, 1259, 1132, 889, 725 cm^{-1}. **HRMS (ESI +):** calcd for $C_{12}H_{26}N$ [MH]$^+$ 184.2060 found 184.2052. **GC:** retention time: 9.4 min. **GC/MS:** retention time: 9.21 min.



Chemical Formula: $C_{13}H_{21}N$
Molecular Weight: 191,31

***N*-benzyl-*N*-hexylamine [25468-44-4] (A41)**[569,570]

A41 was obtained following the Procedure B starting from benzaldehyde (416 mg, 3.92 mmol) and hexylamine (404 mg, 4.00 mmol, 1.02 equiv.). GC yield: 87%. Purification by flash column chromatography using a gradient of dichloromethane / methanol: 100 / 0 to 8 / 2 afforded 654 mg (87%) of the desired product as a colorless oil. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ 7.40–7.20 (m, 5 H, 5 C*H*$_{Ar}$) 3.80 (s, 2 H, Ar-C*H*$_2$), 2.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H, C*H*$_2$-NH), 1.6–1.4 (m, 2 H + 1 H, NH-CH_2-C*H*$_2$ + N*H*), 1.40–1.20 (m, 6 H, 3 C*H*$_2$), 0.90 (t, *J* = 5.8 Hz, 3 H, CH_2-C*H*$_3$) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ 140.7 (C_q, C_{Ar}), 128.5 (2 CH, C_{Ar}), 128.2 (2 CH, C_{Ar}), 126.9 (CH, C_{Ar}), 54.2 (CH_2), 49.6 (CH_2), 31.9 (CH_2), 30.2 (CH_2), 27.2 (CH_2), 22.7 (CH_2), 14.2 (CH_3) ppm. **IR (neat):** υ max = 3085, 3063, 3026, 2954, 2924, 2855, 2810, 1604, 1494, 1453, 1378, 1119, 729, 696 cm^{-1}. **HRMS (ESI +):** calcd for $C_{13}H_{22}N$ [MH]$^+$ 192.1747 found 192.1744. **GC:** retention time: 10.4 min. **GC/MS:** retention time: 10.6 min.



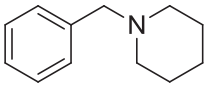
Chemical Formula: $C_{14}H_{23}NO$
Molecular Weight: 221,34

***N*-hexyl-4-methoxybenzylamine [92330-71-7] (A42)**[569]

A42 was obtained following the general procedure B starting from *p*-methoxybenzaldehyde (545 mg, 4 mmol) and hexylamine (410 mg, 4.06 mmol, 1.01 equiv). GC yield: 79%. Purification by flash column chromatography using a gradient of dichloromethane / methanol: 100 / 0 to 8 / 2 afforded 698 mg (79%) of the desired product as a colorless oil. **^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD):** δ 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, 2 C*H*$_{Ar}$), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H, 2 C*H*$_{Ar}$), 3.77 (s, 3 H, OC*H*$_3$), 3.67 (s, 2 H, Ar-C*H*$_2$),

[569] A. Wetzel, S. Wockel, M. Schelwies, M. K. Brinks, F. Rominger, P. Hofmann, M. Limbach, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 266-269.
[570] M. S. Kwon, S. Kim, S. Park, W. Bosco, R. K. Chidrala, J. Park, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2877-2879.

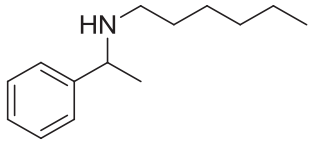
2.57–2.52 (m, 2 H, CH_2-NH), 1.60–1.40 (m, 2 H, CH_2), 1.40–1.20 (m, 6 H, 3 CH_2), 0.90 (t, J = 6.7 Hz, 3 H, CH_3) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD):** δ 160.3 (C_q, C_{Ar}), 132.5 (C_q, C_{Ar}), 130.8 (2 CH, C_{Ar}), 114.8 (2 CH, C_{Ar}), 55.6 (CH_3), 53.8 (CH_2), 49.9 (CH_2), 32.9 (CH_2), 30.3 (CH_2), 28.2 (CH_2), 23.7 (CH_2), 14.4 (CH_3) ppm. **IR (neat):** υ max = 3322, 3062, 3031, 2997, 2953, 2925, 2855, 1611, 1585, 1511, 1457, 1244, 1172, 1105, 1036, 819, 751, 725 cm^{-1}. **HRMS (ESI +):** calcd for $C_{14}H_{24}NO$ $[MH]^+$ 222.1852 found 222.1846. **GC:** retention time: 12.7 min. **GC/MS:** retention time: 12.4 min.



Chemical Formula: $C_{12}H_{17}N$
Molecular Weight: 175,2701

1-benzylpiperidine [2905-56-8] (A43)[571]

A43 was obtained following the Procedure C starting from benzaldehyde (422 mg, 4.0 mmol) and piperidine (348 mg, 4.09 mmol) in toluene (2 mL, 2 M). GC yield: 48 %. Purification by flash column chromatography: silica gel 50g, gradient of cyclohexane / dichloromethane: 100 / 0 (500 mL), 9 / 1 (500 mL), 1 / 1 (500 mL), 0 / 100 (750 mL) afforded 282 mg (40%) of the desired product as a colorless oil. **^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD):** δ 7.32–7.26 (m, 5 H, 5 CH_{Ar}), 3.49 (s, 2 H, Ar-CH_2), 2.42 (br. s, 4 H, 2 CH_2-N), 1.63–1.56 (m, 4 H, 2 CH_2), 1.49–1.44 (m, 2 H, CH_2) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD):** δ 138.3 (C_q, C_{Ar}), 130.8 (2 CH, C_{Ar}), 129.2 (2 CH, C_{Ar}), 128.3 (CH, C_{Ar}), 64.7 (CH_2), 55.3 (CH_2), 26.4 (CH_2), 25.2 (CH_2) ppm. **IR (neat):** υ max = 3084, 3062, 3026, 2932, 2852, 2792, 2754, 2723, 2685, 1601, 1493, 1467, 1346, 1298, 1153, 1112, 1039, 995 906, 861, 788, 733, 696 cm^{-1}. **HRMS (ESI +):** calcd for $C_{12}H_{18}N$ $[MH]^+$ 176. 1434 found 176. 1441. **GC:** retention time: 9.38 min.



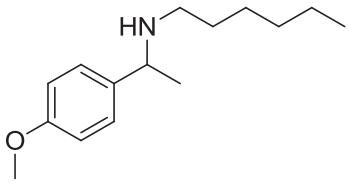
Chemical Formula: $C_{14}H_{23}N$
Molecular Weight: 205,34

***N*-(1-phenyl-ethyl)hexylamine [55386-59-9] (A44)[572]**

A44 was obtained following the Procedure C starting from acetophenone (482 mg, 4.02 mmol) and hexylamine (422 mg, 4.18 mmol, 1.04 equiv.). GC yield: 77%. Purification by flash column chromatography using a gradient of dichloromethane / methanol: 100 / 0 to 8 / 2 afforded 655 mg (80%) of the desired product as a colorless oil. **^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD):** δ 7.32–7.29 (m, 4 H, 4 CH_{Ar}), 7.27–7.20 (m, 1 H, 1 CH_{Ar}), 3.73 (q, J = 6.7 Hz, 1 H, CH-NH), 2.46–2.29 (m, 2 H, CH_2-NH), 1.53–1.42 (m, 2 H, CH_2), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, CH-CH_3), 1.28–1.23 (m, 6 H, 3 CH_2), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3 H, CH_2-CH_3) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD):** δ 146.0 (C_q, C_{Ar}), 129.5 (2 CH, C_{Ar}), 128.1 (CH, C_{Ar}), 127.8 (2 CH, C_{Ar}), 59.4 (CH), 48.5 (CH_2), 32.9 (CH_2), 30.4 (CH_2), 28.1 (CH_2), 23.8 (CH_3), 23.6 (CH_2), 14.4 (CH_3) ppm. **IR (neat):** υ max = 3083, 3062, 3025, 2957, 2924, 2855, 1451, 1368, 1130, 760, 725, 699 cm^{-1}. **HRMS (ESI +):** calcd for $C_{14}H_{24}N$ $[MH]^+$ 206.1903 found 206.1902. **GC:** retention time: 10.3 min. **GC/MS:** retention time: 10.6 min.

[571] K.-I. Fujita, Y. Enoki, R. Yamaguchi, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1943-1954.

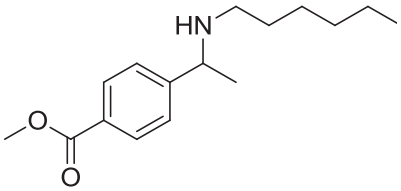
[572] a) D. Hollmann, A. Tillack,D. Michalik, R. Jackstell, M. Beller, *Chemistry – An Asian Journal* **2007**, *2*, 403-410; b) A. Johansson, P. Abrahamsson, Ö. Davidsson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1261-1266.



Chemical Formula: $C_{15}H_{25}NO$
Molecular Weight: 235,37

***N*-[1-(4-methoxyphenyl)ethyl]hexan-1-amine [1040343-75-6] (A45)**

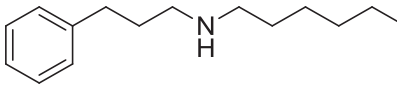
A45 was obtained following the Procedure A starting from *p*-methoxyacetophenone (606 mg, 4.04 mmol) and hexylamine (425 mg, 4.21 mmol, 1.04 equiv.). GC yield 66%. Purification by flash column chromatography using a gradient of dichloromethane / methanol: 100 / 0 to 8 / 2 afforded 710 mg (75%) of the desired product as a colorless oil. **^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD):** δ 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, 2 C*H*$_{Ar}$), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, 2 C*H*$_{Ar}$), 3.78 (s, 3 H, OC*H*$_3$), 3.69 (q, *J* = 6.7 Hz, 1 H, C*H*-NH), 2.44–2.29 (m, 2 H, C*H*$_2$-NH), 1.53–1.40 (m, 2 H, C*H*$_2$), 1.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, C*H*$_3$-CH), 1.31–1.22 (m, 6 H, 3 C*H*$_2$), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H, CH_2-C*H*$_3$) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD):** δ 160.2 (C_q, C_{Ar}), 137.8 (C_q, C_{Ar}), 128.8 (2 CH, C_{Ar}), 114.9 (2 CH, C_{Ar}), 58.7 (CH), 55.6 (CH_3, OCH_3), 48.5 (CH_2), 32.9 (CH_2), 30.4 (CH_2), 28.2 (CH_3), 23.7 (CH_2), 23.6 (CH_3), 14.4 (CH_3) ppm. **IR (neat):** υ max = 3061, 2955, 2925, 2854, 1610, 1510, 1463, 1367, 1241, 1173, 1129, 1037, 830, 726 cm^{-1}. **GC:** retention time: 12.6 min. **GC/MS:** retention time: 12.2 min. **HRMS (ESI +):** calcd for $[MH]^+$ 236.2009 found 236.2009.



Chemical Formula: $C_{16}H_{25}NO_2$
Molecular Weight: 263,38

Methyl [4-(1-hexylamino)ethyl] benzoic acid methyl ester (A46)

A46 was obtained following the Procedure A starting from methyl *p*-acetylbenzoate (715 mg, 3.9 mmol) and hexylamine (430 mg, 4.21 mmol, 1.05 equiv.) in toluene (2 M). GC yield 92%. Purification by flash column chromatography using a gradient of dichloromethane / methanol: 100 / 0 to 8 / 2 afforded 834 mg (81%) of the desired product as a colorless oil. **^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD):** δ 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, 2 C*H*$_{Ar}$), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H, 2 C*H*$_{Ar}$), 3.87 (s, 3 H, COOC*H*$_3$), 3.81 (q, *J* = 6.7 Hz, 1 H, Ar-C*H*), 2.46–2.27 (m, 2 H, C*H*$_2$-NH), 1.51–1.40 (m, 2 H, C*H*$_2$), 1.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, CH-C*H*$_3$), 1.29–1.19 (m, 6 H, 3 C*H*$_2$), 0.84 (t, *J* = 6.2 Hz, 3 H, CH_2-C*H*$_3$) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD):** δ 168.2 (C_q, CO_2Me), 151.8 (C_q, C_{Ar}), 130.8 (2 CH, C_{Ar}), 130.1 (C_q, C_{Ar}), 127.9 (2 CH, C_{Ar}), 59.2 (CH), 52.5 (CH_3, CO_2Me), 48.6 (CH_2), 32.8 (CH_2), 30.4 (CH_2), 28.1 (CH_2), 23.7 (CH_3), 23.6 (CH_2), 14.4 (CH_3) ppm. **IR (neat):** υ max = 2954, 2925, 2855, 1720, 1610, 1435, 1273, 1191, 1173, 1110, 1018, 967, 858, 774, 708 cm^{-1}. **HRMS (ESI +):** calcd for $C_{16}H_{26}NO_2$ $[MH]^+$ 264.1958 found 264.1952. **GC:** retention time: 14.1 min. **GC/MS:** retention time: 13.7 min.

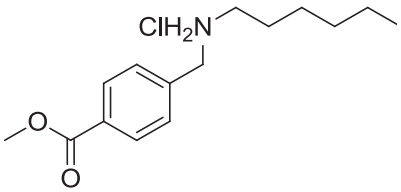


Chemical Formula: $C_{15}H_{25}N$
Molecular Weight: 219,37

***N*-(3-phenylpropyl)hexan-1-amine [857544-88-8] (A48)**

A48 was obtained following the procedure B starting from phenylpropionaldehyde (542 mg, 4.04 mmol) and hexylamine (419 mg, 4 mmol, 1 equiv.). Purification by flash column chromatography using a gradient of cyclohexane / ethyl acetate: 100 / 0 to 0 / 100 then ethylacetate / methanol until 8 / 2 afforded 628 mg (72%) of the desired product as a colorless oil. **^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD):** δ 7.30–7.14 (m, 5 H, 5 C*H*$_{Ar}$), 2.69–2.57 (m, 6 H, 3 C*H*$_2$), 1.91–1.77 (m, 2 H, C*H*$_2$), 1.56–1.47 (m, 2 H, 2 C*H*$_2$-N), 1.38–1.28 (m, 6 H, 3 C*H*$_2$), 0.92 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H, CH_2-C*H*$_3$) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD):** δ 143.1 (C_q, C_{Ar}), 129.39 (2 CH, C_{Ar}), 129.37 (2 CH, C_{Ar}), 126.9 (CH, C_{Ar}), 50.6 (CH_2), 50.1 (CH_2), 34.6 (CH_2), 32.9 (CH_2), 31.9 (CH_2), 30.1 (CH_2), 28.1 (CH_2), 23.6 (CH_2), 14.4 (CH_3) ppm. **IR (neat):** υ max = 3287, 3084, 3062, 3026, 2953, 2925, 2855, 2808, 1496, 1453, 1377, 1128, 744, 697 cm^{-1}. **HRMS (ESI +):**

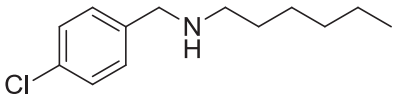
calcd for $C_{15}H_{26}N$ $[MH]^+$ 220.2060 found 220.2051. **GC:** retention time: 12.24 min.



Chemical Formula: $C_{15}H_{24}ClNO_2$
Molecular Weight: 285,81

[4-(1-hexylamino)methyl] benzoic acid methyl ester hydrochloride (A49)

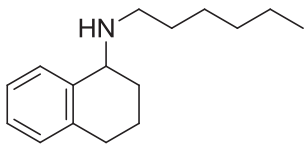
A49 was obtained following the Procedure B starting from methyl 4-formyl benzoate (656.64 mg, 164.16 mmol) and hexylamine (412 mg, 3.9 mmol, 0.97 equiv.) and toluene (2 mL, 2 M). Purification by flash column chromatography using a gradient of dichloromethane / methanol: 100 / 0 to 8 / 2 afforded 734 mg (73%) of the desired product. The product was converted into its HCl salt as a white solid (776 mg, 68%). **MP**: from 220 °C (decomposition). **^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ 9.36 (br. s., 2 H, N*H*$_2$Cl), 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, 2 C*H*$_{Ar}$), 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, 2 C*H*$_{Ar}$), 4.20 (s, 2 H, Ar-C*H*$_2$), 3.87 (s, 3 H, COOC*H*$_3$), 2.89–2.84 (m, 2 H, C*H*$_2$-NH$_2$Cl), 1.70–1.60 (m, 2 H, C*H*$_2$-CH$_2$-NH$_2$Cl), 1.34–1.21 (m, 6 H, 3 C*H*$_2$), 0.86 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H, CH$_2$-C*H*$_3$) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ 165.9 (C_q, CO_2Me), 137.4 (C_q, C_{Ar}), 130.4 (2 CH, C_{Ar}), 129.8 (C_q, C_{Ar}), 129.2 (2 CH, C_{Ar}), 52.3 (CH_3, CO_2Me), 49.3 (CH_2), 46.6 (CH_2), 30.7 (CH_2), 25.7 (CH_2), 25.2 (CH_2), 21.8 (CH_2), 13.8 (CH_3) ppm. **IR (neat):** υ max = 2954, 2787, 2591, 2419, 2125, 1727, 1579, 1432, 1276, 1181, 1108, 1023, 964, 855, 764, 700 cm^{-1}. **HRMS (ESI +):** calcd for $C_{15}H_{24}NO_2$ $[MH]^+$ 250.1802 found 250.1791.



Chemical Formula: $C_{13}H_{20}ClN$
Molecular Weight: 225,76

4-chloro-*N*-hexyl-benzenemethanamine [104868-32-8] (A50)

A50 was obtained following the Procedure B for the reaction starting from 4-chlorobenzaldehyde (568 mg, 4.04 mmol) and *N*-hexylamine (413 mg, 4.09 mmol), toluene (2 M). Purification by flash column chromatography: silica gel 50g, gradient of dichloromethane / methanol: 100 / 0 to 96 / 4 afforded 601 mg (66%) of the desired product as a colorless oil. **^{1}H NMR (300 MHz, CDCl$_3$):** δ 7.30–7.23 (m, 4 H, 4 C*H*$_{Ar}$), 3.75 (s, 2 H, Ar-C*H*$_2$), 2.59 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, C*H*$_2$-NH), 1.51–1.47 (m, 2 H, C*H*$_2$), 1.43 (br. s., 1 H, N*H*), 1.34–1.25 (m, 6 H, 3 C*H*$_2$), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 6 H, C*H*$_3$) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl$_3$):** δ 138.7 (C_q, C_{Ar}), 132.5 (C_q, C_{Ar}), 129.4 (2 CH, C_{Ar}), 128.4 (2 CH, C_{Ar}), 53.1 (CH_2), 49.3 (CH_2), 31.7 (CH_2), 29.9 (CH_2), 27.0 (CH_2), 22.6 (CH_2), 14.0 (CH_3) ppm. **IR (neat):** υ max = 3306, 3026, 2955, 2924, 2870, 2855, 2820, 1597, 1490, 1456, 1406, 1378, 1354, 1287, 1118, 1088, 1015, 973, 835, 798, 727 cm^{-1}. **HRMS (ESI +):** calcd for $C_{13}H_{21}NCl$ $[MH]^+$ 226. 1357 found 226.1355. **GC:** retention time: 12.2 min.



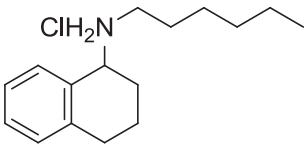
Chemical Formula: $C_{16}H_{25}N$
Molecular Weight: 231,38

***N*-hexyl-1,2,3,4-tetrahydro 1-naphthalenamine [1040321-04-7] (A51)**

A51 were obtained following the Procedure C starting from α-tetralone (590 mg, 4.04 mmol) and hexylamine (428 mg, 4.24 mmol, 1.05 equiv.). Purification by flash column chromatography: silica gel 50 g, gradient of dichloromethane / methanol: 100 / 0 (900 mL), 99:1 (500 mL), 98:2 (500 mL), 97:3 (500 mL), 95:5 (200 mL), 9:1 (600 mL) to afford after evaporation a brown oil. The oil in ether was treated with HCl (1 M in ether). The suspension was filtered and washed with ether to afford 585.5 mg (54%) of the corresponding HCl salt as a brownish solid. **^{1}H NMR (300 MHz, CD$_3$OD):** δ 7.31–7.28 (m, 1 H, 1 C*H*$_{Ar}$), 7.15–7.06 (m, 3 H, 3 C*H*$_{Ar}$), 3.83 (t, *J* = 4.7 Hz, 1 H, C*H*-NH), 2.87–2.72 (m, 2 H, C*H*$_2$), 2.70–

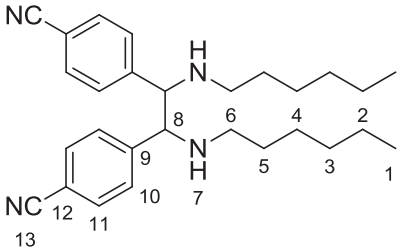
2.63 (m, 2 H, CH_2), 2.01–1.88 (m, 3 H, CH_2 + C*H*), 1.76–1.70 (m, 1 H, C*H*), 1.59–1.50 (m, 2 H, CH_2), 1.40–1.29 (m, 7 H, 3 CH_2 + N*H*), 0.91 (t, *J* = 6.6 Hz, 3 H, CH_3) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD):** δ 139.2 (C_q, C_{Ar}), 138.7 (C_q, C_{Ar}), 130.3 (CH, C_{Ar}), 129.7 (CH, C_{Ar}), 128.0 (CH, C_{Ar}), 126.9 (CH, C_{Ar}), 56.5 (CH), 47.9 (CH_2), 33.1 (CH_2), 30.8 (CH_2), 30.5 (CH_2), 29.1 (CH_2), 28.4 (CH_2), 23.9 (CH_2), 20.3 (CH_2), 14.7 (CH_3) ppm.

HCl salt:



Chemical Formula: $C_{16}H_{26}ClN$
Molecular Weight: 267,84

MP: 118 °C. **^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ 9.04 (br. s, 2 H, NH_2Cl), 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, 1 CH_{Ar}), 7.33–7.19 (m, 3 H, 3 CH_{Ar}), 4.44 (t, *J* = 5.2 Hz, 1 H, C*H*-NH), 2.92–2.67 (m, 4 H, 2 CH_2), 2.18–2.09 (m, 1 H, C*H*), 2.05–1.91 (m, 2 H, CH_2), 1.80–1.64 (m, 3 H, CH_2 + C*H*), 1.35–1.23 (m, 6 H, 3 CH_2), 0.87 (t, 3 H, *J* = 6.9 Hz, CH_3) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ 138.3 (C_q, C_{Ar}), 130.7 (C_q, C_{Ar}), 129.7 (CH, C_{Ar}), 129.3 (CH, C_{Ar}), 128.4 (CH, C_{Ar}), 125.6 (CH, C_{Ar}), 53.9 (CH), 43.7 (CH_2), 30.7 (CH_2), 28.1 (CH_2), 25.8 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.4 (CH_2), 21.8 (CH_2), 18.1 (CH_2), 13.8 (CH_3) ppm. **IR (neat):** υ max = 3045, 2933, 2871, 2780, 1571, 1496, 1460, 1443, 1420, 1354, 755, 730 cm^{-1}. **HRMS (ESI +):** calcd for $C_{16}H_{26}N$ $[M-Cl]^+$ 232.2060 found 232.2063.



Chemical Formula: $C_{28}H_{38}N_4$
Molecular Weight: 430,6281

***N,N'*-dihexyl-1,2-di(4-cyanophenyl)-1,2-ethylenediamine (A52)**

A52 were obtained following the Procedure C starting from *p*-cyanobenzaldehyde (524 mg, 4.02 mmol) and hexylamine (400 mg, 4.32 mmol, 1.07 equiv.) in toluene (2 mL, 2 M). Purification by flash column chromatography: silica gel 50g, gradient of dichloromethane / methanol: 100 / 0 (750 mL), 99:1 (1 L), afforded 69 mg (8%) of the diasteroisomer 1 as a white solid and 563 mg (65%) of a mixture of the two diastereoisomers as a yellow solid.

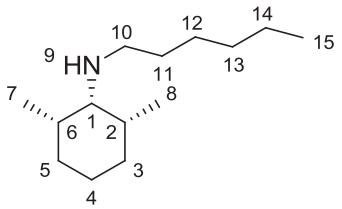
Dia 1

White solid. **MP**: 120 °C. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 4 H, 4 CH_{Ar}, H11), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 4 H, 4 CH_{Ar}, H10), 3.86 (s, 2 H, 2 C*H*, H8), 2.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 4 H, 2 CH_2, H6), 1.47 (br. s, 2 H, 2 N*H*, H7), 1.40-1.13 (m, 16 H, 8 CH_2, H5-2), 0.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 6 H, 2 CH_3, H1) ppm. **^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ 146.3 (2 C_q, C_{Ar}, C12), 131.9 (4 CH, C_{Ar}, C11), 129.1 (4 CH, C_{Ar}, C10), 118.8 (2 C_q, C_{Ar}, C13), 111.4 (2 C_q, C9), 67.9 (2 CH, C8), 47.7 (2 CH_2, C6), 31.7 (2 CH_2, C5 or 4, 3, 2), 29.9 (2 CH_2, C5 or 4, 3, 2), 26.8 (2 CH_2, C5 or 4, 3, 2), 22.6 (2 CH_2, C5 or 4, 3, 2), 14.1 (2 CH_3, C1) ppm. **IR (neat):** υ max = 3306, 3061, 3022, 2950, 2922, 2854, 2808, 2229, 1606, 1503, 1464, 1412, 1340, 1145, 1106, 1016, 901, 870, 847, 828, 790, 741 cm^{-1}. **HRMS (ESI +):** calcd for $C_{28}H_{39}N_4$ $[MH]^+$ 431.3169 found 431. 3158.

Melange

Yellow solid. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 4 H, 4 $CH_{Ar\ dia1}$), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 4 H, 4 $CH_{Ar\ dia2}$),7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 4 H, 4 $CH_{Ar\ dia1}$), 7.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 4 H, 4 $CH_{Ar\ dia2}$), 3.84 (s, 2 H, 2 CH_{dia1}), 3.60 (s, 2 H, 2 CH_{dia2}), 2.36–2.28 (m, 8 H, 2 $CH_{2\ dia1}$+ 2 $CH_{2\ dia2}$), 1.40–1.30 (m, 4 H, 2 $CH_{2\ dia1}$), 1.28–1.13 (m, 14 H, 6 $CH_{2\ dia1}$ + 6 $CH_{2\ dia2}$ + NH_{dia1} + NH_{dia2}), 0.89–0.82 (m, 12 H, 2 $CH_{3\ dia1}$ + 2×$CH_{3\ dia2}$) ppm. **^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ 147.2 (2 C_q, $C_{Ar\ dia2}$), 146.3 (2 C_q, $C_{Ar\ dia1}$), 132.0 (4 CH, $C_{Ar\ dia2}$), 131.9 (4 CH, $C_{Ar\ dia1}$), 129.1 (4 CH, $C_{Ar\ dia1}$), 128.6 (4 CH,

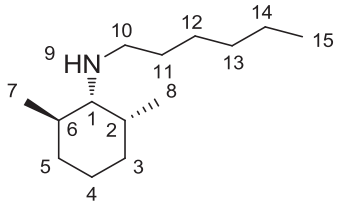
$C_{Ar\ dia2}$), 118.9 (2 C_q, CN_{dia1}), 118.8 (2 C_q, CN_{dia2}), 111.4 (2 C_q, $C_{Ar\ dia1}$), 111.39 (2 C_q, $C_{Ar\ dia2}$), 69.2 (2 CH_{dia2}), 67.9 (2 CH_{dia1}), 47.8 (2 $CH_{2\ dia2}$), 47.7 (2 $CH_{2\ dia1}$), 31.74 (2 $CH_{2\ dia2}$), 31.67 (2 $CH_{2\ dia1}$), 30.1 (2 $CH_{2\ dia2}$), 29.9 (2 $CH_{2\ dia1}$), 26.9 (2 $CH_{2\ dia2}$), 26.8 (2 $CH_{2\ dia1}$), 22.7 (2 $CH_{2\ dia2}$), 22.6 (2 $CH_{2\ dia1}$), overlapping 14.11 (2 $CH_{3\ dia2}$), 14.09 (2 $CH_{3\ dia1}$) ppm. **IR (neat):** υ max = 3306, 3061, 2952, 2924, 2855, 2227, 1606, 1503, 1465, 1412, 1340, 1145, 1106, 1016, 901, 870, 847, 828, 790, 741 cm^{-1}. **Reference describing structurally close compounds.**[525]



Chemical Formula: $C_{14}H_{29}N$
Molecular Weight: 211,39

***N*-hexyl-2,6-dimethylcyclohexanamine (A53)**

A53 was obtained following the Procedure C starting from 2,6-dimethylcyclohexanone (504 mg, 4 mmol) and hexylamine (404 mg, 4 mmol, 1 equiv.). Purification by flash column chromatography using a gradient of dichloromethane / methanol: 100 / 0 to 9 / 1 afforded 88 mg (10%) of the desired product as an oil. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 2.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H, C*H*$_2$, H10), 2.29 (t, *J* = 3.2 Hz, 1 H, C*H*, H1), 1.59-1.54 (m, 1 H, C*H*), 1.50-1.44 (m, 2 H, C*H*$_2$, H2 and H6), 1.42-1.34 (m, 2 H, C*H*$_2$, H11), 1.35-1.21 (m, 9 H), 1.20-1.03 (m, 3 H), 0.91 (d, 6 H, 2 C*H*$_3$, H7 and H8), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, C*H*$_3$, H15) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ 63.5 (CH, C1), 52.9 (CH_2, C10), 37.9 (2 CH, C2 and C6), 32.0 (CH_2, C13), 30.9 (CH_2, C11), 28.7 (CH_2, C3 and C5), 27.2 (CH_2, C12), 26.0 (CH_2, C4), 22.8 (CH_2, C14), 19.4 (2 CH_3, C7 and 8), 14.2 (CH_3, C15) ppm. **HRMS (ESI +):** calcd for $C_{14}H_{30}N$ $[MH]^+$ 212. 2373 found 212.2368. **GC:** retention time: 10.02 min. **GC/MS:** retention time: 9.71 min. **Related reference.**[573]

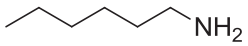


Chemical Formula: $C_{14}H_{29}N$
Molecular Weight: 211,3868

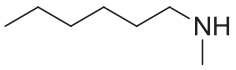
***N*-hexyl-2,6-dimethylcyclohexanamine (A54)**

A54 was obtained following the Procedure C starting from 2,6-dimethylcyclohexanone (504 mg, 4 mmol) and hexylamine (404 mg, 4 mmol, 1 equiv.). Purification by flash column chromatography using a gradient of dichloromethane / methanol: 100 / 0 to 9 / 1 afforded 227 mg (27%) of the desired product as an oil. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 2.64 (dt, *J* = 11.3, 7.2 Hz, 1 H, C*H*, H10), 2.46 (dt, *J* = 11.3, 7.2 Hz, 1 H, C*H*, H10), 2.17 (dd, *J* = 9.0, 4.2 Hz, 1 H, C*H*-NH, H1), 2.09–2.01 (m, 1 H, C*H*, H2), 1.67–1.35 (m, 9 H), 1.34–1.29 (m, 6 H, 3 C*H*$_2$, H12, H13 and H14), 1.06–0.96 (m, 1 H, C*H*), 0.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 3 H, C*H*$_3$, H7), 0.90–0.87 (m, 6 H, 2 C*H*$_3$, H15 and H8) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ 65.3 (CH, C1), 47.4 (CH_2, C10), 33.9 (CH_2, C5), 31.9 (CH_2, C13), 31.8 (CH_2, C3), 31.6 (CH, C6), 30.3 (CH_2, C11), 29.8 (CH, C2), 27.2 (CH_2, C12), 22.8 (CH_2, C14), 20.3 (CH_2, C4), 19.4 (CH_3, C7), 14.2 (CH_3, C15), 13.0 (CH_3, C8) ppm. **IR (neat):** υ max = 2954, 2922, 2852, 1714, 1560, 1456, 1378, 1303, 1132, 974, 787, 724, 689 cm^{-1}. **HRMS (ESI +):** calcd for $C_{14}H_{30}N$ $[MH]^+$ 212. 2373 found 212.2368. **GC:** retention time: 10.3 min. **GC/MS:** retention time: 9.89 min. **Related reference.**[573]

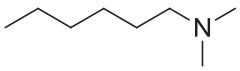
[573] a) C. L. Barney, E. W. Huber, J. R. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5547-5550; b) G. Bellucci, F. Macchia, Franco; M. Poggianti, *Gazz. Chim. Ital.* **1969**, *99*, 1217-1235.



Chemical Formula: $C_6H_{15}N$
Molecular Weight: 101,19



Chemical Formula: $C_7H_{17}N$
Molecular Weight: 115,22



Chemical Formula: $C_8H_{19}N$
Molecular Weight: 129,24

Monomethylation of hexylamine

The reaction was carried out following the Procedure C starting from paraformaldehyde (122 mg, 3.90 mmol) and hexylamine (429 mg, 4.25 mmol, 1.09 equiv.) in toluene (4 mL). RMN aliquot was made after opening of the sealed tube. The reaction was diluted with ethylacetate, filtrated on a pad of celite and washed with ethyl acetate. The filtrate was injected in GC. To the filtrate was added 6 mL of HCl (1 M in ether) and the solvent was evaporated to afford 687 mg (> 95% yield) of a white solid.

Proportions

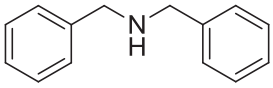
Proportions	NMR before filtration	GC after filtration
Hexylamine	11	11
N-methylhexylamine	73	67
N,*N*-dimethylhexylamine	16	22

The attribution of GC peaks was confirmed by GC/MS.

Compounds characteristics

hexylamine [111-26-2][574]
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.71–2.65 (m, 2 H, CH_2, CH_2-NH_2), 1.50–1.26 (m, 8 H, 4 CH_2), 0.91–0.86 (m, 3 H, CH_3) ppm. **GC:** retention time: 3.25 min.
***N*-methylhexylamine [35161-70-7] (A56)**
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.58–2.53 (m, 2 H, CH_2-NH_2), 2.42 (s, 3 H, NH-CH_3), 1.50–1.26 (m, 8 H, 4 CH_2), 0.91–0.86 (m, 3 H, CH_3) ppm. **GC:** retention time: 3.81 min. **Associated reference**[575]

***N*,*N*-dimethylhexylamine [4385-04-0] (A57)**
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.26–2.21 (m, 2 H, CH_2-N), 2.21 (s, 6 H, 2 CH_3, $N(CH_3)_2$), 1.50–1.26 (m, 8 H, 4 CH_2), 0.91–0.86 (m, 3 H, CH_3) ppm. **GC:** retention time: 3.87 min. **Associated reference**[576]



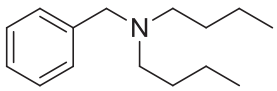
Chemical Formula: $C_{14}H_{15}N$
Molecular Weight: 197,2756

dibenzylamine [103-49-1] (A58)[571]

A58 was obtained following the Procedure C starting from benzaldehyde (425 mg, 4.01 mmol) and *N*-benzylamine (429 mg, 4.21 mmol). GC yield: 94%. Purification by flash column chromatography using a gradient of dichloromethane / methanol: 100 / 0 to 98 / 2 afforded 688 mg (87%) of the desired product as a colorless oil. **^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD):** δ 7.34–7.22 (m, 10 H, 10 CH_{Ar}), 3.73 (s, 4 H, 2 CH_2) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD):** δ 140.5 (C_q, C_{Ar}), 129.45 (2 CH, C_{Ar}), 129.4 (2 CH, C_{Ar}), 128.1 (CH, C_{Ar}), 53.5 (CH_2) ppm. **IR (neat):** υ max = 3309, 3084, 3061, 3025, 2915, 2811, 2702, 1947, 1873, 1808, 1602, 1494, 1452, 1361, 1198,

[574] J. Z. Saavedra, A. Resendez, A. Rovira, S. Eagon, D. Haddenham, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 221-228.
[575] T. Cohen, A. Onopchenko, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4531-4537.
[576] S. H. Pine, B. A. Catto, F. G. Yamagis, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3663-3665.

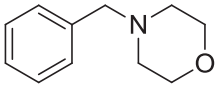
1107, 1027, 907, 827, 731 cm^{-1}. **HRMS (ESI +):** calcd for $C_{14}H_{16}N$ $[MH]^+$ 198. 1277 found 198.1275. **GC:** retention time: 12.25 min.



Chemical Formula: $C_{15}H_{25}N$
Molecular Weight: 219,37

***N,N*-dibutylBenzenemethanamine [4383-27-1] (A59)**[571]

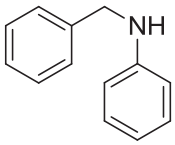
A59 was obtained following the Procedure C starting from benzaldehyde (420 mg, 4 mmol) and *N,N*-dibutylamine (530 mg, 4.1 mmol) in toluene (2 mL, 2 M). GC yield: >99%. Purification by flash column chromatography using a gradient of dichloromethane / methanol: 100 / 0 to 9 / 1 afforded 724 mg (82%) of the desired product colorless oil. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ 7.33–7.20 (m, 5 H, 5 CH_{Ar}), 3.53 (s, 2 H, Ar-CH_2), 2.39 (t, J = 7.1 Hz, 4 H, 2 CH_2-NH), 1.49–1.39 (m, 4 H, 2 CH_2), 1.34–1.22 (m, 4 H, 2 CH_2), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 6 H, 2 CH_3) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ 140.5 (C_q, C_{Ar}), 128.9 (2 CH, C_{Ar}), 128.1 (2 CH, C_{Ar}), 126.7 (CH, C_{Ar}), 58.8 (CH_2), 53.7 (CH_2), 29.4 (CH_2), 20.7 (CH_2), 14.2 (CH_3) ppm. **IR (neat):** υ max = 3085, 3063, 3027, 2955, 2929, 2871, 2794, 1602, 1494, 1453, 1376, 1302, 1253, 1176, 1156, 1069, 1028, 946, 908, 806, 729 cm^{-1}. **HRMS (ESI +):** calcd for $C_{15}H_{26}N$ $[MH]^+$ 220. 2060 found 220.2058. **GC:** retention time: 10.4 min.



Chemical Formula: $C_{11}H_{15}NO$
Molecular Weight: 177,24

***N*-benzyl-morpholine [10316-00-4] (A60)**[577]

A60 was obtained following the Procedure C starting from benzaldehyde (428 mg, 4.04 mmol) and morpholine (348 mg, 4.04 mmol, 1 equiv.) in toluene (2 mL, 2 M). GC yield: 87%. Purification by flash column chromatography using a gradient of dichloromethane / methanol: 100 / 0 to 97 / 3 afforded 538 mg (75%) of the desired product as a yellow oil. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ 7.33–7.20 (m, 5 H, 5 CH_{Ar}), 3.70–3.67 (m, 4 H, 2 CH_2), 3.48 (s, 2 H, Ar-CH_2), 2.44-2.41 (m, 4 H, 2 CH_2) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ 137.8 (C_q, C_{Ar}), 129.2 (2 CH, C_{Ar}), 128.3 (2 CH, C_{Ar}), 127.2 (CH, C_{Ar}), 67.0 (CH_2), 63.5 (CH_2), 53.6 (CH_2) ppm. **IR (neat):** υ max = 3027, 2957, 2852, 2804, 1494, 1453, 1396, 1351, 1285, 1263, 1205, 1115, 1070, 1034, 1007, 914, 865, 803, 737 cm^{-1}. **HRMS (ESI +):** calcd for $C_{11}H_{16}NO$ $[MH]^+$ 178.1226 found 178.1222. **GC:** retention time: 9.58 min.



Chemical Formula: $C_{13}H_{13}N$
Molecular Weight: 183,25

***N*-benzyl-aniline [758640-21-0] (A61)**[571]

A61 was obtained following the Procedure C starting from benzaldehyde (428 mg, 4.04 mmol) and aniline (400 mg, 4.3 mmol) in toluene (2 mL, 2 M). GC yield: 58 %. Purification by flash column chromatography using a gradient of cyclohexane / dichloromethane: 100 / 0 to 8 / 2 afforded 439 mg (60%) of the desired product as a white solid. **MP**: 37 °C. **^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD):** δ 7.39–7.36 (m, 2 H, 2 CH_{Ar}), 7.33–7.28 (m, 2 H, 2 CH_{Ar}), 7.24–7.18 (m, 1 H, 1 CH_{Ar}), 7.10–7.04 (m, 2 H, 2 CH_{Ar}), 6.65–6.57 (m, 3 H, 3 CH_{Ar}), 4.31 (s, 2 H, CH_2-N) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD):** δ 150.0 (C_q, C_{Ar}), 141.4 (C_q, C_{Ar}), 129.9 (2 CH, C_{Ar}), 129.3 (2 CH, C_{Ar}), 128.3 (2 CH, C_{Ar}), 127.7 (CH, C_{Ar}), 117.9 (CH, C_{Ar}), 114.1 (2 CH, C_{Ar}), 48.7 (CH_2) ppm. **IR (neat):** υ max = 3417, 3080, 3052, 3024, 2926, 1600, 1502, 1460, 1328, 1301, 1276, 1180, 1151, 1044, 1026, 989, 939, 856, 794 cm^{-1}. **HRMS (ESI +):** calcd for $C_{13}H_{14}N$ $[MH]^+$ 184.1121 found 184.1125. **GC:** retention time: 12.22 min.

[577] A. J. A. Watson, A. C. Maxwell, J. M. J. Williams, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2328-2331.

6.3.2. Alkylation réductrice

6.3.2.1. General procedure

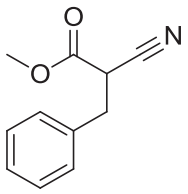
Procedure for the optimization:

In a sealed tube was introduced dodecane (68 mg, 0.4 mmol, 10 mol%) as internal standard, followed by carbonyl (4 mmol, 1 equiv.), an activated methylene (x mmol, x equiv.) and a solvent. The reaction was inerted under argon, followed by the addition of the metal on support 5% (x mol%) and CaH_2 90% (x equiv.). After the addition of CaH_2, the sealed tube was rapidly closed. The tube was then introduced in a preheated oil bath at the required temperature and stirred for the required time. The reaction was cooled to room temperature, suspended in dichloromethane, filtered on millipore. The filtrate was introduced in a 250 mL volumetric flask and completed. A sample of the solution was injected in GC. From the relative area of the product and the dodecane, the rate formation of the reaction could be infered.

Procedure for the reductive alkylation of methyl cyanoacetate:

In a sealed tube was introduced dodecane (68 mg, 0.40 mmol, 10 mol%), benzaldehyde (426 mg, 4.00 mmol, 1 equiv.), methylcyanoacetate (0.428 mL, 4.8 mmol, 1.2 equiv.) and toluene (2 mL, [S] = 2 M). The reaction was inerted under argon, followed by the subsequent addition of Pt/SiO_2 5% (155 mg, 0.04 mmol, 1 mol%) and CaH_2 90% (110 mg, 2.35 mmol, 59 mol%). After the addition of CaH_2, the sealed tube was rapidly closed. The tube was introduced in a preheated oil bath at 60 °C and stirred for 15 h at rpm 700. The reaction was cooled to room temperature, suspended in dichloromethane, filtered on millipore. The filtrate was introduced in a 250 mL volumetric flask and completed. A sample of the solution was injected in GC. From the relative area of the product and the dodecane, the conversion into monoalkylated methylcyanoacetate was estimated.

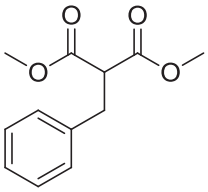
6.3.2.2. Characterization data



Chemical Formula: $C_{11}H_{11}NO_2$
Molecular Weight: 189,2105

Methyl 2-cyano-3-phenylpropionate [57519-78-5] (A63)[578]

Colorless oil. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ 7.39–7.25 (m, 5 H, C*H*$_{ar}$), 3.80 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.74 (dd, *J* = 8.4, 5.8 Hz, 1 H, C*H*-CO_2CH_3), 3.29 (dd, *J* = 13.9, 5.8 Hz, 1 H, Ph-C*H*), 3.19 (dd, *J* = 13.9, 8.4 Hz, 1 H, Ph-C*H*) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ 166.1 (C_q, O-C=O), 135.3 (C_q, C_{Ar}), 129.1 (2 CH, C_{Ar}), 128.9 (2 CH, C_{Ar}), 127.9 (CH, C_{Ar}), 116.1 (C_q, CN), 53.6 (CH_3), 39.6 (CH), 35.8 (CH_2) ppm. **GC:** retention time: 10.3 min. **IR (neat):** υ max = 3031, 2955, 2251, 1744, 1604, 1497, 1455, 1436, 1342, 1264, 1210, 1081, 1028, 748, 699 cm^{-1}. **HRMS (ESI +):** calcd for $C_{11}H_{11}NNaO_2$ $[M+Na]^+$ 212.0682, found 212.0681.



Chemical Formula: $C_{12}H_{14}O_4$
Molecular Weight: 222,2372

dimethyl benzylmalonate [49769-78-0] (A65)[579]

In a sealed tube was introduced dodecane (70.4 mg, 0.41 mmol, 10 mol%), benzaldehyde (426 mg, 4.02 mmol, 1 equiv.), dimethylmalonate (533 mg, 4.04 mmol, 1 equiv.) and CPME (2 mL, [S] = 2 M). The reaction was inerted under argon, followed by the subsequent addition of Pd/C 5% (85 mg, 0.04 mmol, 1 mol%), CaH_2 90% (110 mg, 2.35 mmol, 59 mol%) and Cs_2CO_3 (130 mg, 0.4 mmol, 10 mol%). After the addition of Cs_2CO_3, the sealed tube was rapidly closed. The tube was introduced in a preheated oil bath at 100 °C and stirred for 15 h at rpm 1200. The reaction was cooled to room temperature, suspended in dichloromethane, filtered on millipore. The filtrate was introduced in a 250 mL volumetric flask and completed. A sample of the solution was injected in GC. From the relative area of the product and the dodecane, the conversion into dimethyl benzylmalonate was estimated at 79%. Purification by flash column chromatography using a gradient of cyclohexane / ethyl acetate: 100 / 0 to 95 / 5 afforded 644 mg (74%) of the desired product as a colorless oil. **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ 7.28–7.18 (m, 5 H, 5 C*H*$_{ar}$), 3.70 (s, 6 H, 2 CO_2CH_3), 3.68 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H, C*H*), 3.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H, Ph-C*H*$_2$) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ 169.2 (C_q, 2 O-C=O), 138.7 (C_q, C_{Ar}), 128.8 (2 CH), 128.6 (2 CH), 126.8 (C_q), 53.6 (CH_3), 52.5 (CH), 34.8 (CH_2) ppm. **GC:** retention time: 10.7 min. **IR (neat):** υ max = 3064, 3030, 2954, 2924, 2849, 1732, 1604, 1496, 1455, 1435, 1343, 1275, 1220, 1147, 1024, 751, 699 cm^{-1}. **HRMS (ESI +):** calcd for $C_{12}H_{14}NNaO_2$ $[M+Na]^+$ 245.0784, found 245.0784.

[578] S. Nakamura, H. Sugimoto, T. Ohwada, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4219-4224.
[579] Q. Xu, B. Cheng, X. Ye, H. Zhai, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4136-4138.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion Générale

Ce travail avait pour objectif l'évaluation de systèmes réducteurs stables à l'air, faciles à manipuler, peu onéreux et peu toxiques afin de substituer les hydrures de bore et d'aluminium.

Parmi les réactifs disponibles répondant à ces critères, l'hypophosphite de sodium, l'hydrure de calcium et l'hydrure de magnésium ont été retenus.

Au laboratoire, les hydrosiloxanes associés à différents métaux ont été employés pour la réduction de différentes fonctions organiques.

En s'appuyant sur ces résultats et en respectant au mieux les principes de la chimie verte tels que la minimisation des déchets, l'utilisation de matières renouvelables et l'utilisation de catalyseurs, mon projet de thèse a porté sur l'étude et le développement de nouveaux systèmes réducteurs à base d'hypophosphite de sodium, d'hydrure de calcium et d'hydrure de magnésium.

Suite à l'étude de la littérature sur la réactivité de l'hypophosphite de sodium et de ses dérivés, il a été noté que la réduction efficace de cétones en alcools n'avait lieu qu'en milieu homogène et par exemple en présence d'une quantité stœchiométrique de triéthylamine et de $RuCl_2(PPh_3)_3$. Il a paru intéressant de tirer parti de la solubilité de l'hypophosphite dans l'eau et de développer des systèmes de réduction en milieu biphasiques. Dans un premier temps, la réduction de cétones avec l'hypophosphite de sodium a été réalisée en milieu biphasique eau / phase organique avec comme catalyseur $[RuCl_2(p\text{-cymène})]_2$ / 2,2'-bipyridine à 80 °C pendant 24 h (Schéma 107). La réaction permet la réduction de cétones aromatiques et aliphatiques avec de bons rendements et une bonne chimiosélectivité. Les nitriles et les esters ne sont pas réduits.

La réduction de cétones aromatiques catalysée par du palladium sur charbon conduit à un mélange d'alcane et d'alcool (Schéma 107). L'étude des paramètres de la réaction a mis en évidence l'importance de l'acidité du milieu réactionnel, de la température et de la charge de catalyseur. Le facteur déterminant pour la sélectivité de la réduction en alcool est l'addition de chlorure de tétrabutylammonium (TBAC). Les conditions finales sont : l'hypophosphite de sodium (4 équiv.) dans l'eau, le Pd/C (2,5 %mol), TBAC (7 %mol), dans le 2-MeTHF à 60 °C pendant 4 h. La réaction est généralement plus rapide qu'en présence de ruthénium et présente l'avantage d'utiliser un catalyseur supporté recyclable. Ces conditions réduisent les nitriles,

les halogénures et les composés nitro aromatiques ainsi que les benzofuranes et les alcènes en revanche les carbonyles aliphatiques ne sont pas réduits.

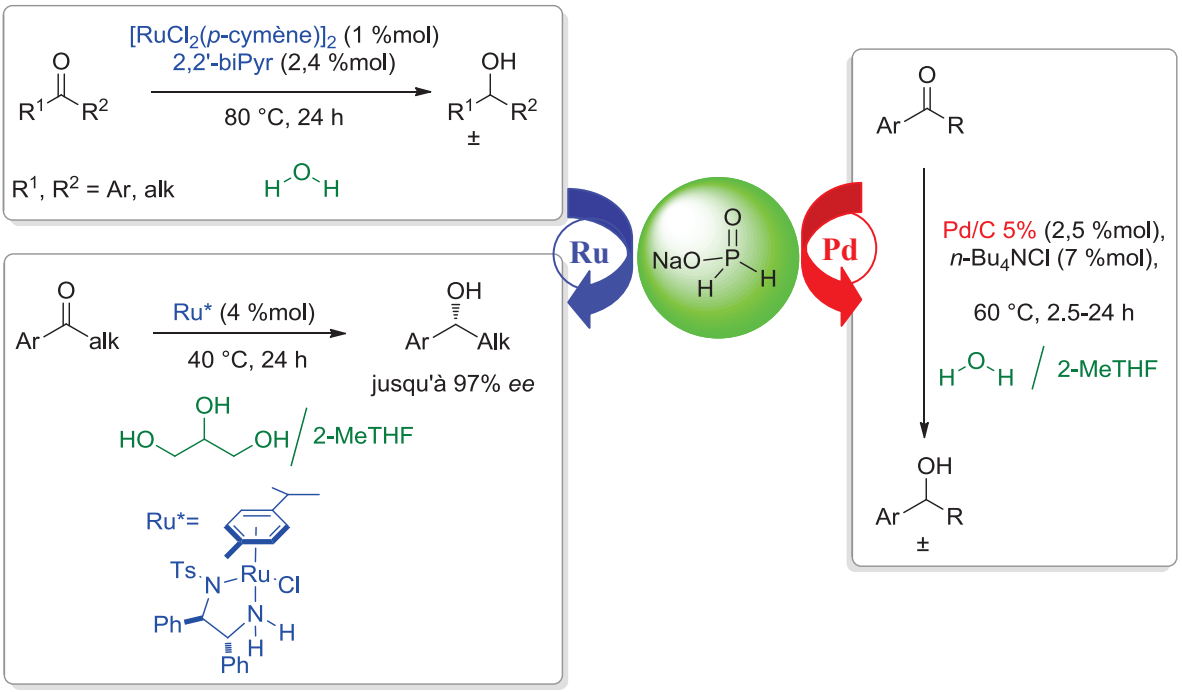


Schéma 107. Réduction de cétones par l'hypophosphite de sodium en milieu biphasique

La réduction énantiosélective de carbonyles a été réalisée en présence de RuCl(*p*-cymène)[(*R*,*R*)-TsDPEN] (4 %mol), dans un mélange biphasique de solvants biosourcés 2-MeTHF / glycérol (Schéma 107). La réaction réduit les cétones en alcools avec des rendements et des excès énantiomériques modestes à excellents (22-97% *ee*) et une bonne chimiosélectivité. Les composés nitro, les halogénures, les nitriles, les esters et les hétérocycles (benzofuranes et benzothiophènes) ne sont pas réduits. La présence de protons acides sur la molécule inhibe la réaction ce qui constitue une limitation de cette méthode. Les cétones aliphatiques sont réduites plus difficilement et sans excès énantiomériques.

Dans une seconde partie, la réactivité des hydrures de magnésium et de calcium a été étudiée. Dans un premier temps, l'effet du broyage mécanique a été évalué sur leur réactivité vis-à-vis de l'acétophénone. Ces hydrures même activés réduisent difficilement l'acétophénone. Suite à des observations de produits d'aldolisation/crotonisation/réduction de l'acétophénone en présence de CaH_2 et de sels de cuivre, l'hypothèse de l'activation de l'hydrure de calcium par la formation d'eau a été émise et vérifiée.

Cette hypothèse a été vérifiée par la mise en place d'une réaction d'amination réductrice en présence de CaH_2 (60 %mol) et de Pt/C (1 %mol), en tube scellé pour éviter la dissipation de l'hydrogène à 60 °C (Schéma 108). L'amination réductrice tolère les aldéhydes et cétones, aliphatiques et aromatiques ainsi que les amines primaires et secondaires, aromatiques et aliphatiques. Les rendements sont généralement bons (40-91%). Les fonctions esters et nitriles ne sont pas réduites. Les chlorures sont partiellement réduits.

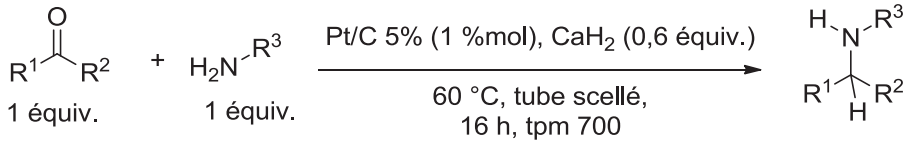


Schéma 108. Amination réductrice en présence de CaH_2 et Pt/C

Le même principe a ensuite été appliqué à l'alkylation réductrice de méthylènes activés tel que le cyanoacétate dans des conditions proches de l'amination réductrice : Pt/SiO_2 5% (1 %mol), CaH_2 (60 %mol), toluène, 60 °C, 16-24 h (Schéma 109).

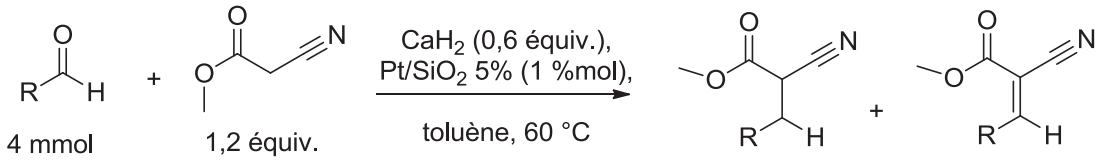


Schéma 109. Alkylation réductrice de cyanoacétate par le CaH_2 et le Pt/SiO_2

Ces conditions ont été appliquées au malonate de diméthyle sans succès. Une optimisation a mené à l'utilisation de carbonate de césium comme base supplémentaire en présence de palladium sur charbon dans le CPME à 100 °C pendant 15 h. Le produit d'alkylation a été obtenu avec 73% de rendement. L'application de ces conditions à d'autres méthylènes reste à explorer.

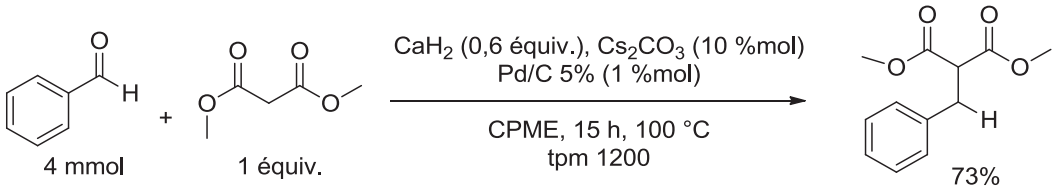


Schéma 110. Alkylation réductrice de malonate de diméthyle par le CaH_2 et le Pd/C

Il a été montré que l'hypophosphite de sodium et l'hydrure de calcium sont des alternatives potentielles aux hydrures de bore et d'aluminium. Dans le cas de l'utilisation de solvants polaires protiques (eau, alcools, glycérol, acides), l'hypophosphite de sodium et ses dérivés peuvent-être utilisés. Dans le cas de solvants apolaires non protiques l'hydrure de calcium peut être utilisé comme source d'hydrogène en présence de catalyseur métallique.

Développement de nouveaux systèmes réducteurs utilisant des hypophosphites ou des hydrures de calcium
Application à la réduction de cétones ainsi qu'aux réactions d'amination et d'alkylation réductrice

Les hydrures de bore et d'aluminium sont très utilisés en chimie organique permettant des réductions hautement chimiosélectives de substrats polyfonctionnels complexes. Les systèmes réducteurs développés jusqu'à nos jours restent incapables d'égaler certaines de ces chimiosélectivités à des coûts compétitifs. L'utilisation des hydrures de bore et d'aluminium pose des problèmes de sécurité, d'environnement et de santé. Leurs réactions génèrent une quantité importante de déchets potentiellement toxiques. Le développement d'alternatives aux hydrures de bore et d'aluminium est donc un enjeu environnemental et économique.

Les travaux de cette thèse répondent à cette demande en étudiant l'emploi de dérivés d'hypophosphite et d'hydrure de calcium et de magnésium pour la réduction de fonctions organiques. Ces donneurs d'hydrogènes sont stables à l'air, faciles à manipuler, peu réactifs, peu onéreux et sont composés d'éléments abondants et non toxiques. La réduction de cétones en alcools par l'hypophosphite de sodium a été développée en milieu biphasique en présence de palladium sur charbon ou de complexes de ruthénium homogènes. La réaction avec le palladium sur charbon conduit à un mélange d'alcool et d'alcane. L'optimisation des conditions réactionnelles a permis l'obtention sélective de l'alcool. Une réduction énantiosélective a été développée utilisant RuCl(*p*-cymène)-Ts-DPEN comme catalyseur. Les hydrures de magnésium et de calcium commerciaux ont été activés par broyage mécanique et testés en réduction de l'acétophénone. L'hydrure de calcium a été appliqué à la réaction d'amination et d'alkylation réductrice en présence d'un catalyseur de platine ou de palladium supporté.

Development of new reducing system using hypophosphites or calcium hydride
Application to the reduction of ketones and to the reaction of reductive amination and alkylation

Boron and aluminum hydrides are widely used in organic chemistry allowing the highly chemoselective reduction of complex multifunctional substrates. Other reducing systems developed until now are unable to equal some of these chemoselectivities with competitive costs. The use of boron and aluminum hydrides raises safety, environmental and health concerns. These reactions produce an important quantity of waste which is potentially toxic. The development of alternatives to boron and aluminum hydrides is thus an environmental and economical issue.

This PhD work meets these demands by studying the use of hypophosphite derivatives, calcium and magnesium hydride in the reduction of organic functions. These hydrogen donors are stable to air, easy to handle, poorly reactive, inexpensive and are composed of abundant and non-toxic elements. The reduction of ketones to alcohols by sodium hypophosphite was developed in biphasic media in the presence of palladium on carbon or homogeneous ruthenium complexes. The reaction with palladium on carbon led to a mixture of alcohol and alkane. After optimization of the reaction conditions, alcohols were formed selectively. An enantioselective reduction was developed as well using RuCl(*p*-cymene)-Ts-DPEN as catalyst. Commercial magnesium and calcium hydride have been activated by ball milling and have been tested in the reduction of acetophenone. Calcium hydride has been applied to the reductive amination and alkylation in the presence of catalytic amount of supported platinum or palladium.

DISCIPLINE : Chimie

MOTS-CLES: Réduction, hypophosphite, acide hypophosphoreux, hydrure de calcium, hydrure de magnésium, alcool, cétone, amination reductrice, alkylation reductrice, palladium, platine, ruthénium

KEY-WORDS: Reduction, hypophosphite, hypophosphorous acid, calcium hydride, magnesium hydride, alcohol, ketone, reductive amination, reductive alkylation, palladium, platinum, ruthenium

Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (ICBMS)
Laboratoire de Catalyse, Synthèse et Environnement (CASYEN)
UMR 5246 CNRS - Université Claude Bernard Lyon 1
Domaine scientifique de la Doua - Bât. CPE (Curien 308) - 2ème et 3ème étage
43 boulevard du 11 novembre 1918 - F-69622 Villeurbanne cedex France